UNIVERSITÉ DE PARIS V RENE DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1973 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplome d'état)

PAR

ELIANE B A L U T épouse B E F E K A D U

Né le 23 Janvier 1939 à ARGENTEUIL -95-

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LES EXAMENS BACTERIOLOGIQUES EN TUBERCULOSE PULMONAIRE

Analyse critique à propos de 4.748 cas observations faites au Centre Médico-Chirurgical de BLIGNY

Président : MONSIEUR K R E I S , Professeur

UNIVERSITÉ DE PARIS V RENE DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1973 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplome d'état)

PAR

ELIANE B A L U T épouse B E F E K A D U

Né le 23 Janvier 1939 à ARGENTEUIL -95-

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LES EXAMENS BACTERIOLOGIQUES EN TUBERCULOSE PULMONAIRE

Analyse critique à propos de 4.748 cas observations faites au Centre Médico-Chirurgical de BLIGNY

Président: MONSIEUR K R E I S , Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur KREIS

Professeur de Clinique de Pneumologie et phtisiologie
Médecin des Hôpitaux
Croix de guerre

Pour avoir accepté avec bienveillance de
présider cette thèse, soyez ici :
respectueusement remercié

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548009_0025

A Monsieur le Docteur PARROT (A.E.H.P.)

Médecin Directeur du Centre Médico - chirurgical de Bligny

Pour m'avoir accueillie dans votre équipe
Pour avoir mis à ma disposition le matériel de ce travail
Que cette thèse dont vous êtes l'instigateur soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

A Monsieur le Docteur GROSSET

Professeur agrégé de bactériologie

Pour votre aide bienveillante et patiente
Pour votre accueil toujours cordial
Soyez ici tout particulièrement remercié

Je tiens à remercier particulièrement

le COMITE NATIONAL DE DEFENSE CONTRE LA TUBERCULOSE
ET LES MALADIES RESPIRATOIRES , en la personne de
son président le Professeur BERNARD et de
son directeur le Docteur COUDREAU

pour l'aide matérielle qu'il a bien voulu
m'accorder

A Monsieur le Docteur BARON

A Monsieur le Docteur PLAWNER

Pour vos conseils éclairés

Pour la sympathie que vous m'avez témoignée

Trouvez ici l'expression de mon attachement respectueux

A tout le personnel médical et soignant de Bligny

A Monsieur DESHAIS et au personnel de Laboratoire

A Monsieur GILLET

Amicalement

Je tiens à remercier

Les Bibliothécaires de l'Institut Pasteur
Le personnel des laboratoires de bactériologie de
l'hôpital et du C.H.U. Pitié-Salpêtrière

Pour la gentillesse de leur accueil

A mon mari

A mon fils

A mes parents

A mes amis

Merci pour tout

PLAN DE L'ETUDE

	Pages
INTRODUCTION	1
I. HISTORIQUE	3
A. LES DONNEES ACTUELLES SUR LA RESISTANCE PRIMAIRE	3
B. EFFICACITE DES REGIMES THERAPEUTIQUES INCLUANT LA RIFAMPICINE	7
C. METHODES BACTERIOLOGIQUES DE DIAGNOSTIC ET DE SURVEILLANCE EN TUBERCULOSE PULMONAIRE	13
I. LES TECHNIQUES UTILISEES	13
II. COMPARAISON DES METHODES BACTEIOLOGIQUES DANS L'APPRECIATION DU DIAGNOSTIC ET DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE	16
1. Examen microscopique et culture dans le diagnostic	17
2. Examen microscopique, culture et antibiogramme dans l'appréciation de l'efficacité thérapeutique	19
II. MATERIEL ET METHODES	27
A. MATERIEL	27
B. METHODES	28
III. RESULTATS	
A. RESULTATS GLOBAUX POUR L'ENSEMBLE DES MALADES	32
B. INFORMATIONS BACTERIOLOGIQUES CONNUES AVANT LA MISE EN ROUTE DU TRAITEMENT	
1. LA PREUVE BACTERIOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE	
a- Informations transmises à Bligny par les services hospitaliers	32
b- Informations recueillies à Bligny à l'admission	33
c- Complément d'information recueilli en fonction de la durée du traitement	34
d- Informations bactériologiques recueillies chez les malades admis avant traitement	35
2. LES ANTIBIOGRAMMES - LES RESISTANCES	
a- Absence de tests - Multiplicité des tests	35
b- Intérêt de pratiquer un antibiogramme à l'admission	36
c- Types de résistance	38

Pages

C. EVOLUTION BACTERIOLOGIQUE SOUS TRAITEMENT 41
1. Bactériologie à l'admission à Bligny 41
2. Evolution bactériologique durant le séjour 43
a- Evolution bactériologique en fonction de la durée du traitement 44
b- Evolution du nombre de colonies dans les examens du type H- C+ 46
c- Négativation en culture des expectorations dans les traitements à base de rifampicine 47
d- Expérience de l'examen direct pour la surveillance de l'efficacité thérapeutique 51

IV. DISCUSSION
A. EXAMENS MICROSCOPIQUES ET CULTURES POUR L'ETABLISSEMENT DU DIAGNOSTIC 55
1. Critique des techniques utilisées à Bligny 55
2. La connaissance du diagnostic dans les centres de traitement 56
3. Le diagnostic bactériologique de tuberculose pulmonaire 58
B. EXAMENS MICROSCOPIQUES ET CULTURES DANS LA SURVEILLANCE DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE 59
1. Efficacité des traitements comportant la rifampicine 59
2. Examens microscopiques et cultures enregistrés au cours du traitement 61
3. L'examen direct dans la surveillance de l'efficacité thérapeutique 63
C. LES ANTIBIOGRAMMES 65
1. Critique des résultats enregistrés à Bligny 65
2. Utilité des antibiogrammes avant traitement 66
3. Utilité des antibiogrammes en cours de traitement 68

CONCLUSIONS 70

TABLEAUX ET FIGURES III

BIBLIOGRAPHIE XXVII

x x

x

INTRODUCTION

L'efficacité de la rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire est maintenant bien connue. Depuis 1967, l'expérience acquise au Centre médico-chirurgical de Bligny est importante puisque plus de 2.000 tuberculeux ont été traités par la rifampicine. Le bilan de cette expérience conduit à deux conclusions: la première est la rapidité de négativation des cultures avec l'association rifampicine-isoniazide ; la deuxième est l'absence de résistance primaire à la rifampicine et à l'éthambutol (ces antibiotiques étant habituellement associés à l'isoniazide à la phase d'attaque du traitement). Ces conclusions sont à l'origine de l'étude présentée ici.

Cette étude représente un bilan des examens bactériologiques effectués au Centre médico-chirurgical de Bligny, sur une période de six années, de 1966 à 1971, en matière de tuberculose pulmonaire. Il montre l'inadaptation manifeste des méthodes classiques de surveillance bactériologique depuis que la chimiothérapie moderne offre un niveau élevé de confiance,et nous amène à proposer des méthodes simplifiées pour la surveillance du traitement.

Dans une première partie, nous rendrons compte de l'opinion des divers auteurs sur les points suivants :

- la résistance primaire aux antibiotiques en tuberculose pulmonaire.
- l'efficacité des traitements comportant la rifampicine
- les mérites respectifs des examens bactériologiques (microscopie, culture, antibiogramme) et des techniques utilisées pour ces examens dans l'appréciation du diagnostic et de l'efficacité thérapeutique.

Dans une deuxième partie, nous exposerons le bilan des examens bactériologiques effectués pendant six années (de 1966 à 1971) en tenant compte :

- des renseignements bactériologiques connus à la phase préthérapeutique, concernant 4.748 malades traités pour tuberculose pulmonaire.

- de l'évolution bactériologique constatée durant le traitement.

- de la négativation des 1.481 tuberculoses pulmonaires traitées par la rifampicine.

- des méthodes simplifiées de surveillance bactériologique.

Dans une troisième partie, nous discuterons nos résultats, en prenant appui pour justifier nos conclusions, sur les études faites à l'étranger par FOX et MITCHISON surtout, et en France sur les études faites par CANETTI, dont les travaux ont toujours servi de guide à l'équipe médicale de Bligny.

x x

x

I. HISTORIQUE

A. LES DONNEES ACTUELLES SUR LA RESISTANCE PRIMAIRE

La résistance primaire aux antibiotiques antituberculeux, facteur d'échec de la chimiothérapie, a fait l'objet d'une surveillance étroite au cours de la dernière décennie. Nous exposerons la situation en France, connue d'après les rapports du Centre d'Etudes sur la Résistance Primaire. Ensuite, nous comparerons cette situation à celle des pays étrangers.

1. La Résistance primaire en France

La situation actuelle de la résistance primaire en France a été analysée par le Centre d'Etudes sur la Résistance Primaire (C.E.R.P.) sous la direction de CANETTI, durant la période 1962/1970[22 à 25]. Plus de 10.000 souches de bacilles tuberculeux ont été analysées.

La proportion de souches présentant une résistance primaire est de 9,8 % pour l'une ou l'autre des trois drogues standard, streptomycine, isoniazide et PAS.

La résistance à la streptomycine est observée dans 7,6 % des cas (3 fois sur 5, cette résistance est isolée); la résistance à l'isoniazide est observée dans 4,3 % des cas (2 fois sur 5, cette résistance est isolée) ; la résistance au PAS est observée dans 1,7 % des cas.

La résistance à l'éthionamide a été recherchée depuis 1964. Au cours de l'année 1964, une résistance isolée à l'éthionamide a été vue dans 0,24 % des cas seulement. Pour cette raison, la résistance à l'éthionamide n'a ultérieurement été recherchée que s'il existait déjà une résistance à l'une des trois drogues standard. Parmi les souches résistantes à au moins une drogue standard, 1,6 % étaient résistantes à l'éthionamide. Dans 94 % des cas, la résistance à

l'éthionamide s'accompagne d'une résistance à l'isoniazide.

La résistance à la rifampicine et à l'éthambutol n'a été recherchée que durant la période 1968/1970 et sur les seules souches résistantes à l'une des trois drogues standard. Sur les 328 souches testées à ces antibiotiques, 0,6 % étaient résistantes à l'éthambutol et 0,9 % à la rifampicine. Sur l'ensemble des 3.479 souches analysées durant la même période, on trouve ainsi 0,06 % de souches résistantes à l'éthambutol et 0,09 % de souches résistantes à la rifampicine.

Les résistances primaires à un seul antibiotique représentent 6,7 % des cas ; les résistances à deux antibiotiques représentent 2,2 % des cas ; les résistances à trois antibiotiques représentent 0,8 % des cas.

CANETTI et collab. soulignent la fréquence des résistances primaires isolées à la streptomycine et la relative rareté des résistances primaires à l'isoniazide, caractères inverses de ceux observés en résistance acquise.

L'évolution annuelle de la résistance primaire en France est indiquée sur le tableau suivant, extrait du troisième rapport du C.E.R.P. :

Années	1962/63	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970
Fréquence de la résistance primaire	9,5 %	11,6%	9,6%	9,2 %	9,1%	10,6%	10,2%	9,0%

Ces chiffres montrent la relative stabilité de la résistance primaire en France autour d'une moyenne de 10 % .

2. La résistance primaire à l'étranger

Nous emprunterons aux mêmes auteurs leur comparaison de la situation en France à celle rencontrée à l'étranger :

" Le taux de résistance primaire se maintient en France aux environs de 10 % . Ce taux place notre pays loin derrière l'Australie (3,8 %), la Grande-Bretagne (4,1 %), le Canada (4,4 %), les Etats-Unis (4 à 7,8 %). La France semble se situer à peu près au même niveau que la Finlande (10,2 %), l'Italie (13,2 %), le Japon (8,5 %). Elle est suivie, plus ou moins près, par des pays tels que le Kenya (14,7 %), les Indes (22,0 %) et des villes comme Alger (14,8 %) et Hong-Kong (20 %)."

Les conclusions formulées sur l'évolution de la résistance primaire aux divers antibiotiques ne sont pas toutes parallèles, bien que la relative stabilité de la résistance globale soit toujours constatée. Ainsi, en Grande-Bretagne (70), on note une augmentation de la résistance primaire à l'isoniazide de 1955 à 1966; de même en Corée pour la période 1962/1968 dans l'étude de KIM (55). Au contraire, aux Etats-Unis, HOBBY et collab.(49) montrent une diminution de la résistance primaire à l'isoniazide entre 1962 et 1969. Dans le même temps, on rapporte une diminution de la résistance primaire au PAS en Grande-Bretagne, une augmentation aux Etats-Unis et une stabilité en Corée.

Par contre la relative stabilité de la résistance primaire à la streptomycine est constatée par tous les auteurs.

La résistance primaire à l'éthambutol et à la rifampicine est encore rarement étudiée. HOBBY et collab. indiquent pour l'année 1969 une résistance primaire à la rifampicine dans 0,4 % des cas, et à l'éthambutol dans 15,8 % des cas (pourcentage d'ailleurs non expliqué).

3. <u>L'apport des nouveaux antituberculeux dans l'évolution de la résistance primaire</u>

La relative stabilité , constatée en France et à l'étranger, de la résistance primaire est interprêtée par CANETTI et collab. comme le reflet du maintien des mêmes régimes thérapeutiques par les

drogues standard durant les périodes étudiées." Mais maintenant que la rifampicine et l'éthambutol ont largement remplacé la streptomycine et le PAS...la surveillance de l'évolution...de la résistance primaire prend un intérêt particulier. L'emploi de ces nouveaux antibiotiques devrait aboutir à deux sortes de conséquences... D'une part, l'action exceptionnellement bactéricide de l'association isoniazide-rifampicine devrait empêcher la formation de nouvelles souches résistantes. D'autre part, la diminution importante de l'emploi de la streptomycine et du PAS devrait s'accompagner d'une diminution élective de ces types de résistance..."

x x

x

B. EFFICACITE DES REGIMES THERAPEUTIQUES INCLUANT LA RIFAMPICINE

La plupart des régimes thérapeutiques associent actuellement la rifampicine à une ou deux autres drogues antibacillaires, durant la phase initiale du traitement, au moins dans les pays disposant de ressources financières importantes.

Le pouvoir bactéricide de la rifampicine a été montré expérimentalement in vitro, puis in vivo, par F.GRUMBACH et N.RIST[44] et J.BATTEN[7]. F.GRUMBACH[43] a montré que l'association rifampicine - isoniazide avait chez la souris une efficacité jamais encore observée dans un temps si court ; la stérilisation de la rate et des poumons est en effet obtenue chez 100 % des animaux après seulement 4 mois de traitement.

Depuis, son efficacité dans la tuberculose humaine a reçu de nombreuses confirmations, dont nous donnerons quelques exemples.

I. EFFICACITE DES DIVERSES ASSOCIATIONS

1. Traitement associant rifampicine et éthambutol

LEES et collab.[61] montrent que, sur 54 malades traités pour une deuxième atteinte, une négativation durable est obtenue dans 53 % des cas dès le premier mois, 87 % dès le troisième mois, et 96 % dès le quatrième mois.

HETRICK et collab.[48] rapportent 96,4 % de négativation dès le quatrième mois.

NITTI et collab.[75] font état de 100 % de succès chez 26 malades traités pour une n^{ème} atteinte.

GYSELEN et collab.[46,47] indiquent 93 % de guérison à quatre mois chez les 30 malades traités pour une première atteinte.

SOMNER et collab.[86] font état de 25 guérisons chez 26 malades résistants aux traitements habituels, dès le sixième mois. Le seul échec est dû à l'incoopération du malade.

MEISSNER[67] enregistre 100 % de guérison chez 12 malades dès le troisième mois de traitement.

2. Traitement associant rifampicine et isoniazide

Les délais de négativation sont plus courts encore que dans les traitements précédents associant rifampicine et éthambutol.

LEES et collab.[60] indiquent, sur 84 malades, 92 % de négativation dès le troisième mois et 100 % au cinquième mois.

GYSELEN [46,47] montre, sur 29 malades, 100 % de négativation dès la quatorzième semaine.

COURY et collab.[29] obtiennent, sur 54 malades, 100 % de négativation dès le troisième mois (les doses sont d'ailleurs supérieures à celles pratiquées habituellement).

II. SUPERIORITE DES REGIMES A BASE DE RIFAMPICINE

1. Comparaison des régimes comportant ou non la rifampicine

Nous trouvons dans la littérature de nombreux exemples qui attestent de la supériorité des traitements comportant la rifampicine sur les traitements sans rifampicine.

LEES et collab.[62] indiquent qu'avec l'association isoniazide - éthambutol ils obtiennent, pour 94 malades traités par cette association, 79 % de négativation au troisième mois et 95 % au cinquième. La comparaison des résultats enregistrés au troisième mois pour les divers types d'association rifampicine, isoniazide et éthambutol montre que c'est bien la rifampicine qui est responsable d'une négativation plus rapide. En effet, elle permet au troisième mois une négativation dans 87 % des cas en association avec l'éthambutol, dans 92 % des cas en association avec l'isoniazide, contre 79 % des cas lorsque le régime associe isoniazide et éthambutol.

Des conclusions similaires sont formulées par GYSELEN[47].

NITTI et collab. [75] concluent que le traitement par rifampicine + isoniazide est plus efficace que le traitement par streptomycine + isoniazide, avec 100 % de négativation contre 95 % au sixième mois.

Nous ne ferons que citer les études faites au Japon en 1971 [28], celles de NEWMAN et collab.[72], celles de RALEIGH[81] en 1972, qui toutes rapportent une rapidité de négativation plus grande avec les régimes comportant la rifampicine, qu'avec ceux ne comportant pas cet antibiotique.

GYSELEN[47] souligne que jamais 100 % de négativation au troisième mois n'avaient pû être obtenus avec les traitements antibiotiques jusque-là disponibles. Dans les meilleurs cas, on n'obtenait au troisième mois d'une bi- ou tri-thérapie par les drogues de première ligne qu'une négativation de 82 % des cas dans la statistique rapportée par CROFTON [31] en 1960, de 84 % dans celle de THOMAS et collab. [90] en 1960, de 87,2 % dans celle de GYSELEN lui-même en 1967. En revanche, les exemples sont fréquents, avec la rifampicine, de négativation dans 100 % des cas dès le troisième mois.

2. Supériorité de l'association rifampicine - isoniazide

Nous avons déjà pû noter dans les statistiques rapportées par LEES et collab. la supériorité de l'association rifampicine - isoniazide, qui donne le plus fort pourcentage de négativation au troisième mois, comparée aux autres associations étudiées, rifampicine - éthambutol et isoniazide - éthambutol.

A ce sujet, nous rappelerons les conclusions formulées à Bligny par PARROT et collab.[78], concernant cette association. Trois régimes thérapeutiques sont comparés :

- régime I : isoniazide + un antibiotique différent de la rifampicine
- régime II : rifampicine + un antibiotique différent de l'isoniazide
- régime III : rifampicine + isoniazide

Un troisième antibiotique était ou non associé dans les trois régimes.

Nous retiendrons ici seulement les résultats obtenus dans le traitement des tuberculoses richement bacillifères (plus de 300 colonies à la primoculture). La négativation a été obtenue dans

les délais suivants:

	Tuberculoses étendues	Tuberculoses moyennes
	Négativation à 100 % dans les délais suivants	
Régime I :	27 semaines	23 semaines
Régime II :	19 "	19 "
Régime III :	15 "	15 "

Ces résultats permettaient à PARROT et collab., comme aux autres auteurs, de conclure à l'effet hautement bactéricide de l'association isoniazide - rifampicine, comparée aux autres régimes thérapeutiques, car, d'après CORPE [30] " la négativation bactériologique étant la mesure la plus précise de l'efficacité d'un régime, la supériorité d'un régime se reflète dans la rapidité de négativation ". Et il ajoutait : " Maintenant, en 1971, il semble que l'association rifampicine - isoniazide soit supérieure en tous points ."

III. LA CONFIANCE QUI S'ATTACHE A L'ASSOCIATION RIFAMPICINE- ISONIAZIDE - ETHAMBUTOL

1. La confiance qui s'attache à l'exceptionnelle activité de l'association rifampicine - isoniazide permet dès maintenant d'envisager une diminution substantielle de la durée des traitements. Une enquête est en cours de France, dite " Enquête 6-9-12 ", dont les résultats orienteront les conduites thérapeutiques dans les années à venir.

Une autre enquête, en Afrique Orientale, menée sous la direction de l'East African et du British medical Research Councils [35], et qui a déjà été publiée, donne la valeur des guérisons obtenues à l'aide d'un traitement ne dépassant pas six mois. Une comparaison est faite entre quatre régimes thérapeutiques prescrits pendant six mois et le régime standard en vigueur dans ces pays pendant 18 mois :

SMY + INH + RFP : six mois
SMY + INH + PZA : six mois
SMY + INH + T_{b_1} : six mois
SMY + INH : six mois
SMY + INH + T_{b_1} : deux mois suivi de INH + T_{b_1} : 16 mois

Chacun des groupes thérapeutiques comporte un nombre équivalent de malades, comparables par l'étendue de la tuberculose. Tous les malades étaient négativés à six mois (sauf deux du régime SMY + INH). La fréquence des rechutes à un an s'établissait de la façon suivante :

Groupe SMY + INH + RFP : 4 % de rechutes sur 99 malades
Groupe SMY + INH + PZA : 6 % " " 88 "
Groupe SMY + INH + Tb_1 : 21 % " " 84 "
Groupe SMY + INH : 18 % " " 94 "

La plupart des rechutes se produisent au neuvième mois avec des bacilles sensibles. Les chiffres sont éloquents. Ils montrent la solidité de la négativation avec la rifampicine puisque'elle est la seule qui, associée aux deux autres drogues standard communes aux divers régimes, ait permis d'approcher de près l'efficacité du traitement classique, qui donnait 2 % de rechutes à un an. Le PZA semble, aussi, intéressant, d'autant que son coût très inférieur à celui de la rifampicine le rend plus accessible.

2. Intérêt de la rifampicine et de l'éthambutol dans les résistances

A l'intérêt, pour chaque malade, de la rapidité,de la solidité de la négativation, dont nous venons de fournir des exemples, s'ajoute un intérêt non moins grand, formulé par CANETTI et collab.[25]
" L'emploi maintenant habituel de la rifampicine et de l'éthambutol, en association avec l'isoniazide pour le traitement d'attaque de la tuberculose, a également profondément modifié les conséquences thérapeutiques de la résistance primaire. Il existe en effet moins d'1 chance sur 1000 pour qu'un malade n'ayant jamais été traité

soit infecté par une souche résistante à deux de ces antibiotiques. Il y avait 2 chances sur 100 (soit 20 fois plus), pour que ce soit le cas avec les traitements d'attaque comportant de l'isoniazide et de la streptomycine, que le troisième antibiotique soit la rifampicine ou le PAS..."

En outre, nous rappelerons les termes de CANETTI [25] : " L'action exceptionnellementbactéricide de l'association isoniazide - rifampicine devrait empêcher la formation de nouvelles souches résistantes et diminuer ainsi progressivement le réservoir de souches infectantes..."

En conclusion, nous insisterons encore :

1° sur la rapidité et la solidité de la négativation obtenue avec l'association rifampicine - isoniazide, du fait de son caractère hautement bactéricide.

2° sur la rapidité, bien que moindre, de la négativation obtenue avec l'association rifampicine - éthambutol et sur la confiance que l'on peut accorder à cette association en raison surtout de l'extrême rareté d'une résistance primaire aux deux drogues.

3° sur le haut degré de confiance mérité par l'association des trois antibiotiques à la fois, qui semble être la meilleure actuellement.

x x

x

C. METHODES BACTERIOLOGIQUES DE DIAGNOSTIC ET DE SURVEILLANCE EN TUBERCULOSE PULMONAIRE

Nous bénéficions , comme nous venons de le voir, de moyens efficaces pour lutter contre la tuberculose. La valeur des diverses méthodes bactériologiques disponibles pour apprécier l'efficacité des traitements mérite donc d'être réexaminée. Des études ont comparé la valeur de ces méthodes (microscopie, culture et antibiogramme) pour le diagnostic et la surveillance du traitement de la tuberculose pulmonaire.

I. LES TECHNIQUES UTILISEES

1. Examen microscopique

L'examen microscopique comprend trois temps : le choix du matériel pathologique qui sera soumis à l'examen, l'utilisation de techniques permettant de déceler électivement le bacille tuberculeux, enfin la lecture proprement dite.

- Examen direct ou homogénéisation

Le matériel étalé sur la lame peut être prélevé directement sur le spécimen pathologique, sans traitement préalable, c'est l'examen direct. La mise en évidence du bacille tuberculeux est alors d'autant plus probable que l'on sélectionne les particules caséeuses (SPENDLOVE et collab.[87]).

Le matériel peut être soumis à une homogénéisation préalable, suivie d'une concentration, c'est l'homogénéisation. Cette méthoserait plus sensible que la précédente (KRASNOW et WAYNE[56]).

- Techniques de coloration et de lecture

Les méthodes les plus employées sont la classique coloration de Ziehl et la fluorescence plus récente.

La sensibilité et la spécificité de ces deux méthodes ont été étudiées par de nombreux auteurs et en particulier par PARROT et collab.[76,77].

Leurs conclusions sont les suivantes: tous les cas négatifs en fluorescence sont négatifs au Ziehl. Tous les cas positifs au Ziehl sont positifs en fluorescence, avec un rapport du nombre de bacilles vus de 10 par le Ziehl à 50 par la fluorescence.

L'étude du rapport H-/C+, c'est-à-dire du nombre d'examens négatifs à l'homogénéisation (H-) sur l'ensemble des cultures positives (C+), pour les seuls examens pratiqués avant traitement, est de 18,79 % en fluorescence contre 46,85 % par le Ziehl. La meilleure sensibilité de la méthode de fluorescence est particulièrement soulignée dans les formes paucibacillaires.

Enfin les résultats H+ C- (homogénéisations positives suivies de cultures négatives) ne sont pas dûs à un défaut de spécificité de la fluorescence mais à une défaillance des cultures, lorsqu'ils sont rencontrés avant traitement. En effet, la fluorescence, qui met en évidence également les bacilles tuberculeux et les mycobactéries atypiques (comme le Ziehl) permet de reconnaître ces dernières par des caractères morphologiques et tinctoriaux différents.

RAO et NAGPAUL [82] rapportent à la Commission des Méthodes Diagnostiques de l'Union Internationale Contre la Tuberculose que " ces deux méthodes sont hautement spécifiques ét à cet égard aucune différence entre elles n'a été trouvée par HOLST, MITCHISON, RADHAKRISHNA [50] et par BENNEDSEN et LARSEN [9]. En ce qui concerne la sensibilité les mêmes auteurs ci-dessus et d'autres (KUPER et MAY [57], BELL et BROWN [8]) ont montré que la différence était en faveur de la fluorescence ".

2. Cultures- Procédés d'homogénéisation et de décontamination

Les cultures sont ensemencées à partir de spécimens homogénéisés, décontaminés et concentrés. La totalité du culot de centrifugation contient alors tous les bacilles émis et la répartition est

homogène. En théorie il existe donc 100 % de chances d'avoir une culture positive par ensemencement du culot de centrifugation, lorsque des bacilles tuberculeux (pour autant qu'ils soient viables) sont présents dans le spécimen recueilli.

Mais l'emploi d'antiseptiques chimiques, assurant l'homogénéisation et la destruction des germes contaminants, a pour inconvénient l'altération de la vitalité des mycobactéries.

L'homogénéisation est pratiquée à Bligny par la pepsine, qui liquéfie le mucus et par l'acide chlorhydrique qui agit comme agent décontaminant. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'analyse de cette méthode qui semble moins employée que les autres méthodes.

LANGEROVA et TACQUET (58), comparant huit méthodes, montrent la supériorité de la décontamination par le Rodalon pH 7 et le laurylsulfate de sodium alcalin sur la décontamination par le désogène pancréatine et la N-acétyl L-cystéine qui entravent la croissance des mycobactéries et augmentent la fréquence des contaminations.

KRASNOW et WAYNE (56) montrent que, sur les six techniques étudiées, seule la technique au Zéphiran N-acétyl L-cystéine n'altère pas la vitalité des bacilles, quel que soit le temps de contact avec le produit décontaminant.

3. Les antibiogrammes

La diversité des méthodes employées pour tester les souches de bacilles tuberculeux aux antibiotiques est depuis longtemps dénoncée. CANETTI en 1955 (18), 1957 (19), 1960 (17), 1962 (15), avec RIST et GROSSET en 1963 (26), RIST encore avec CROFTON en 1960 (83), en 1964 (37), MITCHISON dès 1959 avec SELKON (84) insistent tous sur la diversité des critères de résistance qui rendent difficile la comparaison des résultats enregistrés par les diverses méthodes. Des souches seront en effet considérées comme résistantes selon certains critères et sensibles selon d'autres critères.

Trois méthodes sont retenues par les spécialistes [20] : la méthode des proportions, la méthode de la concentration minimale inhibitrice et celle des rapports de résistance ou " resistance ratio".

Pour une même méthode, comme la méthode des proportions, des différences sont encore cependant enregistrées entre les laboratoires. GURSEL et collab. [45] en rapportent un exemple. GALVEZ-BRANDON et BARTMANN en 1969 [42], FODOR et TUSNADY en 1971 [38] proposent des méthodes permettant des contrôles des résultats. CANETTI et collab. [20] insistent en effet sur l'intérêt pour chaque laboratoire, qui adopte une méthode, de contrôler que "les critères de résistance proposés par les auteurs de la méthode sont valables dans les conditions locales...", car des problèmes techniques apparemment secondaires, comme la dimension des ustensiles influencent les résultats, comme le soulignait déjà RIST en 1964 [37].

HORNE en 1969 [51] déplore encore, en outre, que certains laboratoires ne fassent toujours pas la distinction entre mycobacterium tuberculosis et les mycobactéries "anonymes" ou "opportunistes", comme le soulignaient déjà SELKON et MITCHISON en 1959 [84] et MARKS en 1965 [66].

II. COMPARAISON DES METHODES BACTERIOLOGIQUES DANS L'APPRECIATION DU DIAGNOSTIC ET DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE

L'examen microscopique et la culture concourent au diagnostic de tuberculose et nous montrerons la valeur que leur reconnaissent les auteurs pour l'établissement de ce diagnostic.

L'examen microscopique, la culture et l'antibiogramme (avant ou en cours de traitement) apprécient l'efficacité des drogues reçues par le malade. Nous montrerons l'intérêt que leur accordent les auteurs dans cette surveillance.

1. Examen microscopique et culture pour le diagnostic de tuberculose pulmonaire

Le diagnostic de tuberculose pulmonaire se fait sur la mise en évidence, par l'examen microscopique et la culture, du bacille tuberculeux dans l'expectoration, le produit du tubage gastrique à jeûn, ou après écouvillonnage laryngé ou aspiration bronchique.

Nous réserverons dans la suite du texte le terme d'examen direct à l'examen microscopique du produit non homogénéisé. Nous emploierons le terme d'homogénéisation pour l'examen microscopique du produit homogénéisé.

a- Valeur comparée de l'examen direct et de la culture pour le diagnostic

Des études ont été rapportées qui montrent l'intérêt de l'examen direct pour le dépistage des cas de tuberculose pulmonaire. Les auteurs suivants ont comparé les résultats de l'examen direct en fluorescence avec les résultats des cultures.

ANDREWS et RADHAKRISHNA [3] en 1959, constatent que la répétition des prélèvements, qui pallie les émissions bacillaires discontinues, améliorent les résultats tant de la culture que de l'examen direct. Il reste quand même 15 % des malades qui échappent au diagnostic, s'il n'est fait que sur la microscopie.

CHAN et collab. [27], plus récemment en 1971 à Singapour, cherchent à évaluer les techniques bactériologiques en terme de coût et d'efficacité dans la perspective du diagnostic. Ils comparent examens directs et cultures pratiqués pour 1.162 sujets, suspects de tuberculose pulmonaire, d'après le cliché thoracique. Les différentes combinaisons possibles des différents examens (examens directs et cultures) permettent de tirer les conclusions suivantes pour les 705 malades retenus :

- 70,5 % des malades auraient été diagnostiqués par l'examen direct de deux échantillons.
- 75,8 % auraient été diagnostiqués par le résultat d'une seule culture.
- 90,2 % auraient été diagnostiqués par le résultat de l'examen direct de deux échantillons et de la première culture.
- 96,1 % auraient été diagnostiqués par le résultat de deux cultures.
- 100 % ont été diagnostiqués par le résultat de l'examen direct et de la culture des deux échantillons.

L'efficacité de l'examen direct est donc considérable. Cependant cet examen est loin de remplacer la culture.

b- Importance de la culture pour le diagnostic

Les résultats de la culture sont unanimement pris comme référence pour apprécier les mérites de l'examen microscopique, car, comme le remarquent RAO et NAGPAUL (82) la culture représente : " le meilleur étalon de mesure dont on dispose actuellement... représentant pour le moment, cent pour cent de sensibilité et de spécificité..." CROFTON (32) souligne que la majorité des spécialistes, s'ils témoignent de l'intérêt à l'examen microscopique, restent favorables à la pratique des cultures. Si la culture est plus sensible et permet d'établir le diagnostic de tuberculose mieux que ne le fait la microscopie, seule aussi la répétition de la culture donne à cet examen sa valeur maxima.

Ainsi THIBIER et collab. (64) montrent que dans les formes étendues de tuberculose pulmonaire, trois prélèvements sont nécessaires pour avoir la certitude d'obtenir au moins une culture positive. Dans les autres formes, il faut sept prélèvements successifs pour avoir 100 % de chance d'isoler au moins une culture positive. Les pourcentages de chance successifs sont en effet de : 72 % le premier jour; 89,7 % le deuxième; 92,6 % le troisième; 94 % ; 95,7 %; 97 % ; enfin 100 % à partir du septième jour.

Et nous rappelerons les termes de CANETTI et collab. [20] :
" La plus grande utilité des cultures (est) d'ordre diagnostique, afin que l'on puisse affirmer aussi bien que possible, que tous les malades soumis à un traitement, souffrent réellement de tuberculose ".

2. Examen microscopique, culture et antibiogramme dans l'appréciation de l'efficacité thérapeutique

Le problème est là tout différent. Il s'agit maintenant d'apprécier l'efficacité des drogues reçues par le malade. Cette efficacité se traduit par la diminution progressive du nombre de bacilles visibles au microscope et viables en culture. Elle résulte de la sensibilité de la souche aux antibiotiques, sensibilité mesurée in vitro par l'antibiogramme.

Or la lecture des résultats est immédiate au microscope, différée de un à deux mois en culture, de deux à trois mois à l'antibiogramme. Ces considérations, jointes à un souci d'économie et à la confiance actuelle dans les traitements proposés, ont amené plusieurs auteurs à comparer la valeur pronostique de ces examens chez les tuberculeux pulmonaires traités.

a- Homogénéisation et culture dans la surveillance de l'efficacité thérapeutique

PARROT et collab.[78] ont montré que, sous traitement, la vitesse d'élimination des bacilles est régulière et qu'elle est indépendante du régime thérapeutique. Elle dépend seulement des conditions anatomo-pathologiques de drainage des lésions et du nombre de bacilles présents dans ces lésions. Ceci se traduit par un pourcentage équivalent d'homogénéisations positives et du nombre de bacilles visibles en microscopie, dans les divers régimes thérapeutiques pour des formes de tuberculose comparables. Par contre l'efficacité d'un régime thérapeutique se traduit par une courbe de négativation plus rapide en culture.

Il en résulte que plus la durée du traitement est longue et le traitement actif, plus fréquentes sont les homogénéisations positives s'accompagnant de cultures négatives. Les bacilles visibles sont non viables. CANETTI dès 1946 (14) et plus tard BARTMANN et collab.(6) et de nombreux auteurs ont rendu compte de ce phénomène.

MARCHAL (65) a montré la fréquence de ces bacilles non viables en tuberculose pulmonaire en fonction de l'étendue des lésions et de l'efficacité thérapeutique. Il a montré que le nombre de bacilles non viables, en cours de traitement était, dans les formes étendues, de l'ordre de 1 à 2 par champ et dans les formes moyennes de l'ordre de 30 par 100 champs à 1 par champ. Les mêmes conclusions sont formulées dans les traitements comportant la rifampicine mais non l'isoniazide et les traitements comportant l'isoniazide mais non la rifampicine. Seule la fréquence des bacilles non viables est plus grande dans le premier cas. CORPE fait la même remarque (30).

PARROT et collab.(78) ont montré que cette fréquence était encore plus grande avec les traitements associant la rifampicine et l'isoniazide. Ils concluent que : " la fréquence de ces bacilles visibles mais non viables n'est nullement alarmante et signe au contraire l'effet hautement bactéricide de l'association (isoniazide et rifampicine)."

MUROHASHI et YSHIDA (71) ont étudié la méthode de coloration par la fuchsine-malachite. Cette méthode colorant électivement les bacilles tuberculeux viables en vert, les auteurs estiment qu'une bonne corrélation existe entre le nombre de bacilles ainsi décelables en microscopie et le nombre de colonies en culture. Cette méthode permet alors une surveillance valable de l'efficacité du traitement; mais s'ils insistent sur l'intérêt de cette méthode, par la rapidité avec laquelle les résultats sont connus, ils estiment qu'une relation quantitative ne peut être formulée que si une homogénéisation préalable est réalisée.

Les exemples précédents montrent l'intérêt de l'homogénéisation dans le contrôle de l'efficacité des drogues antibacillaires. Elle permet de juger (indirectement dans le premier exemple et directement dans le deuxième) de la décroissance du nombre de bacilles viables sous l'effet du traitement.

CORPE (30) ajoute que " chez les malades traités par la rifampicine, la présence d'un frottis positif à la seizième semaine ne signe pas l'échec du traitement puisque 85 % des sujets sont négatifs à la culture. Par contre, l'existence d'un frottis négatif est, dès la dixième semaine, une indication valable de la négativité de la culture ".

L'intérêt de l'examen bactériologique en cours de traitement est de pouvoir dépister la persistance ou la reprise d'une émission bacillaire riche qui témoigne d'un échec de la chimiothérapie.

L'examen direct est-il capable aussi d'assurer une surveillance valable et en particulier de dépister les échecs de la chimiothérapie ?

b- Examen direct et culture dans la surveillance de l'efficacité thérapeutique - Dépistage des échecs

JENSEN et KIAER (54) expriment l'importance que revêt à leurs yeux l'examen direct, après coloration au Ziehl, dans la surveillance du traitement de malades à bacilloscopies positives : " si le nombre de bacilles décroît sensiblement, aucune nouvelle mesure de la résistance n'est nécessaire... Les courbes montrent un bon parallèlisme dans la diminution du nombre de B K vus à l'examen direct et à la culture...Au moment où se constitue et s'accélère la résistance, il se produit une augmentation du nombre de B K dès une ou deux semaines après l'installation de la résistance... "

ANDREWS et RADHAKRISHNA (3), de leur côté, montrent qu'il existe une bonne corrélation entre l'examen direct et la culture à la phase de négativation de la maladie.

Une étude a été faite au Centre de Chimiothérapie de Madras en 1966, rapportée par DEVADATTA, RADHAKRISHNA, FOX, MITCHISON[34]. Des malades présentant tous une tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement en culture reçoivent INH + PAS ou INH seul pendant 12 mois. Deux échantillons de crachats sont examinés chaque mois à l'examen direct en fluorescence et mis en culture. L'analyse des résultats des examens directs et des cultures indique que, du point de vue de leur valeur pronostique, les différences sont toujours (sauf au sixième mois) en faveur de la culture mais elles restent peu importantes. Elles s'atténuent en outre, dans le cas du traitement le plus actif (INH + PAS), puisqu'il n'existe alors une différence moyenne de prédiction correcte que de 2,2 % entre les deux types d'examens. Les auteurs tiennent alors compte des imperfections de la culture (délai de lecture, contaminations, travail accru, coût de l'examen) et des imperfections de l'examen direct (moindre sensibilité, moindre spécifité, bacilles non cultivables). Ils tiennent compte aussi des avantages de l'examen direct (moindre coût : en Inde 10 fois moindre que celui de la culture, et 20 fois moindre que celui du test de sensibilité à une seule drogue ; moindre matériel , rapidité de lecture du résultat). Ils concluent à la primauté de l'examen direct lorsqu' il s'agit d'apprécier l'efficacité d'un traitement antituberculeux.

MITCHISON [69] reprend cette discussion dans une étude plus récente portant sur les implications des résultats enregistrés à Hong Kong et rapportés par ALLAN [1] . Il montre qu'une simple culture à six mois est à peu près aussi efficace qu'un examen microscopique mensuel. La détection des échecs thérapeutiques est au mieux appréciée par des cultures à 4, 6, 9 et 11 mois de traitement.

On voit ainsi que les mêmes auteurs préconisent soit l'examen direct soit la culture dans la surveillance bactériologiques des tuberculeux pulmonaires sous traitement. Et nous retiendrons donc

la valeur qu'ils accordent à l'examen direct pour le contrôle de l'efficacité des drogues antibacillaires.

c- Intérêt de l'antibiogramme dans l'appréciation de l'efficacité thérapeutique

- Intérêt de l'antibiogramme avant traitement

DEVADATTA et collab.(34) ont montré à Madras que " les tests de sensibilité à l'isoniazide augmentaient la valeur pronostique des cultures positives durant les quatre premiers mois de traitement. Cependant le bénéfice n'a pas une grande valeur pratique puisque l'on ne peut obtenir le résultat du test qu'un mois après l'isolement de la culture positive. Après quatre mois, aucun bénéfice n'est retiré à considérer les résultats du test à l'isoniazide ".

Nous ferons encore appel à l'étude faite à Hong Kong pour juger de l'incidence des résistances initiales dans les échecs thérapeutiques. La population étudiée avait un taux élevé de résistance initiale : 30 % des 394 malades (6 % étaient résistants à deux drogues, 6 % à trois drogues).

Un groupe A de malades est traité par les trois drogues standard sans qu'il soit tenu compte du résultat du test de sensibilité à ces drogues ; 20 éches sont enregistrés.

Un groupe B reçoit le traitement standard jusqu'au résultat des tests; ensuite, le traitement est adapté.

Un groupe C reçoit le traitement correspondant à la sensibilité des bacilles, mesurée par une culture sur lame.

La guérison, jugée à un an, a été obtenue pour :

89 % des malades du groupe A

92 % des malades du groupe B

94 % des malades du groupe C

L'intérêt de pratiquer un test de sensibilité de la souche isolée est donc peu net. En outre , FOX (39) montre que 95 % des malades à

bacilles sensibles sont guéris à un an. La proportion des échecs est donc de 5 % . Il remarque ainsi qu' "il a fallu 30 % de résistance à une ou plusieurs drogues pour que la résistance initiale entraîne 5 % d'échecs. Ainsi, ce taux élevé de résistance est nécessaire pour produire le même taux d'échecs que celui qui a résulté de la prise inadéquate des drogues...(Finalement) les causes les moins importantes de toutes les causes d'échecs sont les infections résistantes aux médicaments dès le début du traitement..."

CANETTI en 1962 (15) soulignait que le choix des régimes thérapeutiques devait être fait en fonction des résistances bacillaires chez chaque malade; mais sa position en 1969 est différente puisqu'avec FOX, MITCHISON, RIST ...(20) il écrit : " L'utilisation des régimes de chimiothérapie efficaces, bien organisés, dans les communautés présentant une faible résistance initiale, limite automatiquement la valeur potentielle des tests de sensibilité sur une vaste échelle..."

FOX, en 1968 (40) proposait d'ignorer, dans les conditions de traitement, les tests de sensibilité et de s'émouvoir seulement si, après six mois de traitement triple (alors : streptomycine, isoniazide et PAS),les expectorations restaient ou redevenaient fortement positives. Et c'est alors seulement que le recours aux tests s'imposeraient pour lui. Il s'appuyait pour étayer ses conclusions sur le faible taux de résistance primaire en Grande-Bretagne (3,8 %) et sur le fait que moins de 2 % des malades tiraient bénéfice de ces tests pour le traitement d'attaque.

Nous avons vu avec CANETTI et collab. qu'en France, avec les traitements modernes (rifampicine, isoniazide et éthambutol), 1 malade sur 1000 tire bénéfice de ces tests pour le traitement d'attaque. Mais " pour la seconde phase du traitement, qui associe le plus souvent actuellement l'ioniazide (à un deuxième antibiotique : PAS ou éthambutol), les résultats de l'antibiogramme restent

importants à connaître. En leur absence il y aurait 4 chances sur 100 environ de méconnaître une résistance à au moins l'un des deux antibiotiques prescrits. Des risques de cette ampleur méritent d'être pris en considération en France ".

- Intérêt de l'antibiogramme en cours de traitement

Nous avons vu avec JENSEN (54) la possibilité de dépister l'acquisition d'une résistance en cours de traitement par la numération des bacilles à l'examen direct de l'expectoration.

BIGNALL, dans l'Etude Internationale sur l'Efficacité de la Chimiothérapie (37), rapporte que sur 581 malades admis à l'enquête avec des bacilles sensibles, 24 (6 %) avaient encore des cultures positives à la 28ème semaine, dont 7 étaient résistantes. Le traitement ayant été maintenu inchangé, 2 malades seulement avaient des cultures positives et résistantes à la 52ème semaine, qui se négativeront d'ailleurs ultérieurement. Il conclut : " une culture positive isolée, même si elle est résistante, au cours d'une chimiothérapie triple correcte, ne doit pas être considérée comme étant à elle seule une preuve d'échec... Un pareil incident doit néammoins provoquer d'autres recherches bactériologiques..."

CANETTI et collab. (20) rappellent les conclusions formulées par CANETTI lui-même en 1965 : " Une résistance occasionnelle à une ou plusieurs drogues...peut apparaître au cours d'une chimiothérapie efficace. La culture résistante, composée habituellement d'une ou deux colonies, et rarement de plus de cinq colonies, est le plus souvent obtenue immédiatement après la négativation de l'expectoration mais peut être obtenue durant les quelques mois suivants. Cette découverte est dûe à l'isolement...d'organismes résistants, qui ne se multiplient pas dans les lésions mais cependant ont survécu..."

Et MITCHISON (68) en 1965 ajoute que " des méthodes bactériologiques simples d'examen microscopique et de culture sont suffisantes pour mesurer la réponse au traitement. L'addition de tests de sensibilité durant le traitement ne peut que troubler cette mesure, car

les souches résistantes sont souvent de type transitoire et sont suivies d'une négativation des expectorations ".

Ainsi, d'après ces auteurs [20], la priorité...est de tester les cultures de ceux qui ont échoué en cours de traitement ou après traitement par les drogues de première ligne...(car) quand une résistance est apparue au cours de la chimiothérapie, aucune réponse ultérieure ne peut être espérée de la drogue concernée si l'expectoration est fortement positive..." Ils insistent ainsi sur la surveillance de la richesse des émissions bacillaires qui permet le dépistage des résistances.

Nous résumerons ce chapître en citant l'intérêt que porte les plus éminents bactériologistes aux diverses méthodes bactériologiques [20] :

" Du point de vue de leur valeur à l'intérieur d'un programme de lutte antituberculeuse, examens optiques, cultures et tests de sensibilité peuvent être rangés dans l'ordre suivant de priorité :

a) examens optiques
b) cultures dans un but diagnostique chez des patients qui ont un examen optique négatif
c) tests de sensibilité dans un but épidémiologique
d) tests de sensibilité pour des malades particuliers "

x x

x

II - MATERIEL ET METHODES

A. MATERIEL

L'étude que nous avons effectuée porte sur les 5.673 malades qui ont quitté le sanatorium de Bligny entre le 1º janvier 1966 et le 31 décembre 1971. Cette classification est adoptée car, c'est à la sortie du malade, que la fiche analytique résumant son histoire reçoit un numéro.

Parmi ces malades, seuls ceux qui étaient traités pour une tuberculose pulmonaire ont été retenus. Ainsi, 517 considérés comme non tuberculeux, et 408 tuberculeux non pulmonaires ont été exclus.

La majorité des 4.748 malades retenus proviennent des services spécialisés de la région parisienne (hôpitaux et dispensaires), où le diagnostic de tuberculose avait été établi sur des données cliniques, biologiques et bactériologiques, et un traitement antituberculeux avait déjà été institué. Ainsi, 3.915 malades bénéficiaient déjà d'une chimiothérapie antituberculeuse lors de leur admission à Bligny. Seuls, 833 malades ont été admis avant la mise en route du traitement, ou dans les cinq premiers jours de celui-ci. Les malades, pour lesquels la confirmation bactériologique avant traitement n'a pû être fournie, n'ont pas été exclus de l'étude et seront analysés dans un des chapîtres.

Les malades traités pour une première atteinte représentent 3.765 cas. Les autres représentent 983 cas.

Sur l'ensemble des six années étudiées, les cas, classés selon l'étendue des lésions se distribuent de la façon suivante :

- tuberculoses étendues : 22 %
- tuberculoses moyennes : 51,5 %
- tuberculoses discrètes : 26,5 %

Cette répartition reste stable d'année en année, comme le montre le tableau nº 1. De même, la répartition, analysée selon les tranches d'âge, reste comparable d'année en année comme le montre le tableau nº 2 . Les malades qui ont entre 20 et 40 ans sont les plus nombreux,

et représentent 50 % du total. Les malades qui ont entre 40 et 60 ans représentent 33 % du total et ceux qui ont plus de 60 ans, 13 % .

B. METHODES

a- Rythme des examens

1. A l'entrée

Un interrogatoire soigneux et détaillé des troubles actuels, des antécédents personnels et familiaux, en particulier tuberculeux, en insistant sur la notion d'un traitement antérieur par l'un ou l'autre ou plusieurs des médicaments antituberculeux, sur les modalités d'un traitement en cours éventuel, est systématiquement complété par un bilan radio-tomographique, une intradermo-réaction à la tuberculine et les examens bactériologiques. Ceux-ci sont programmés de la façon suivante :

Pour les malades admis sans traitement : 1 échantillon d'expectoration matinale (ou à défaut le produit de tubage gastrique à jeûn) est recueilli 3 jours de suite. Ils sont analysés en microscopie et en culture. Si la microscopie est négative pour l'ensemble des échantillons, une broncho-aspiration et les échantillons des 3 jours qui suivent, sont analysés en microscopie et en culture.

Pour les malades admis en cours de traitement : 3 échantillons sont analysés si la durée du traitement est inférieure à 4 semaines. Si la durée du traitement dépasse 4 semaines, 1 seul échantillon est analysé.

Un test de sensibilité aux cinq antibiotiques habituels (isoniazide, streptomycine, éthionamide, rifampicine, éthambutol) est systématiquement pratiqué sur la première souche isolée à Bligny (ou sur la souche adressée par le service d'origine).

2. En cours de séjour

Une radiographie thoracique est pratiquée chaque mois ; un bilan radio-tomographique est réalisé le troisième mois.

Un échantillon d'expectoration (ou à défaut le produit du tubage gastrique à jeûn) est analysé toutes les quatre semaines en microscopie et en culture.

Un antibiogramme de contrôle n'est réalisé que si l'on suspecte l'acquisition d'une résistance, devant l'aggravation clinique, radiologique et/ou l'augmentation de la richesse de l'émission bacillaire.

b- Techniques bactériologiques

1. Méthode d'homogénéisation

La méthode utilisée est celle d'AMBERT (2) , adaptée comme suit :

Le produit pathologique est placé dans un tube à centrifuger de 45 ml, additionné de 15 ml d'eau distillée, de 3 gouttes d'acide chlorhydrique normal et de 100 mg de pepsine. Le tube est placé à l'étuve à 37°C pendant 3 à 4 heures et agité toutes les demi-heures. Il est ensuite centrifugé à 5.000 tours/minute pendant 20 minutes. La neutralisation du milieu est assurée par 2 ml de soude à 3 % pour un culot d'importance moyenne (1 ml). Le tube est placé à nouveau à l'étuve à 37°C pendant 20 minutes. Une nouvelle centrifugation est assurée à 5.000 tours/minute pendant 20 minutes après addition de 10 ml d'eau distillée stérile.

Le culot obtenu est ensuite utilisé pour l'étude en microscopie et en culture.

2. Microscopie

La méthode de coloration utilisée est celle de DEGOMMIER (33).

Une partie du culot de centrifugation est étalée sur une lame et fixée par la chaleur. La lame est recouverte pendant 6 minutes d'une solution d'auramine 00 à 0,1 g pour 100 ml d'eau distillée. Après rinçage à l'eau, la préparation est recouverte par l'alcool chlorhydrique à deux reprises, pendant 6 minutes au moins lors de la deuxième fois. Après rinçage soigneux à l'eau distillée, la préparation est

recouverte de rouge thiazine à 0,1 pour 1.000 pendant 10 secondes, puis lavée et sèchée.

La lecture est faite au microscope binoculaire à fluorescence de Zeiss, qui comprend :

- une lampe à vapeur de mercure devant laquelle est placé un écran en verre bleu, qui transmet la lumière entre 300 et 500 millimicrons, avec un maximum de transmission à 400 millimicrons.
- un condensateur d'ouverture 1,3.
- deux objectifs "métallographiques", l'un de grossissement 25 X , l'autre de grossissement 63 X , utilisé pour préciser la morphologie des bacilles .
- deux oculaires de grossissement 8 X , devant lesquels sont disposés des filtres jaunes en verre transparents, dits filtres d'arrêt.

Les bacilles sont ainsi vus en jaune brillant sur fond sombre.

3. La culture

Le culot de centrifugation est ensemencé sur trois tubes de milieu de Loewenstein-Jensen, fourni par l'Institut Pasteur. Les tubes sont placés à l'étuve à 37°C , avec lecture au 30ème et au 60ème jours.

4. L'antibiogramme

La méthode utilisée est celle de CANETTI, RIST et GROSSET [26]. Ses principes et sa technique en sont bien connus et ne nécessitent pas d'être rappelés en détail. Elle repose sur l'analyse quantitative du comportement des souches de bacilles tuberculeux ensemencés sur des concentrations différentes d'antibiotiques. Des critères très stricts définissent le pourcentage de colonies au-delà duquel la souche doit être considérée comme résistante. Ces critères sont les suivants :

isoniazide	1 %	de colonies sur	0,2 µg/ml
streptomycine	1 %	"	" 4 "
éthionamide	10 %	"	" 20 "
rifampicine	1 %	"	" 40 "
éthambutol	1 %	"	" 2 "

c- Transmission des résultats

L'ensemble des renseignements concernant le malade est consigné sur une fiche perforée, qui résume l'histoire clinique, bactériologique et thérapeutique du malade.

1. Schémas des lésions pulmonaires aux différentes étapes de l'évolution: initiale, si un film ou un schéma est communiqué par le service hospitalier ou le dispensaire, voire le médecin ; schémas de l'évolution à Bligny.

2. Renseignements bactériologiques

communiqués de l'extérieur : examens microscopiques, cultures, détails de l'antibiogramme et sa méthode lorsqu'ils sont connus ; l'absence de renseignements lorsqu'ils ne sont pas transmis (ils sont systématiquements demandés, si dans les quatre semaines qui suivent l'admission du malade, ils ne sont pas reçus) .

réunis à Bligny : homogénéisation négative (notée H- dans la suite du texte) ; homogénéisation positive (notée H+ dans la suite du texte), avec l'indication du nombre de bacilles visibles par champ ou par 100 champs. Culture négative (notée C- dans la suite du texte) ; culture positive (notée C+ dans la suite du texte), avec l'indication du nombre de colonies rapporté à un tube ; enfin le résultat de l'antibiogramme.

3. Le régime thérapeutique , avec l'indication de la date initiale du traitement, le détail des antibiotiques reçus, les doses journalières, les modifications apportées, enfin s'il s'agit ou non d'un premier traitement par les antibiotiques antituberculeux.

4. Les maladies associées et les évolutions intercurrentes.

A la sortie du malade, une photocopie de la fiche perforée est envoyée, ainsi qu'un rapport détaillé, au service qui avait adressé le malade à Bligny

x x

x

III - RESULTATS

A. RESULTATS GLOBAUX POUR L'ENSEMBLE DES MALADES

Sur l'ensemble des 4.748 malades, le sanatorium a eu connaissance d'au moins une culture positive dans 3.522 cas, soit 74,17 % d'entre eux eux. Ainsi, dans plus de 25 % des cas, la preuve bactériologique de la tuberculose n'a pas été apportée. La fréquence annuelle des cas, pour lesquels la confirmation bactériologique a été fournie, est donnée par le tableau nº 3, dans la colonne C+/N . Ce tableau montre une certaine amélioration du pourcentage de cas où cette confirmation essentielle est apportée, qui passe de 70 % en 1966 à 78 % en 1971.

Sur l'ensemble des 4.748 malades, les résultats de l'antibiogramme ont été connus pour 3.147 d'entre eux, soit 66,28 % de l'ensemble des malades traités, ou 89,35 % des cas pour lesquels au moins une culture positive a été connue (3.147 sur 3.522) .

Ces pourcentages, qui, dans les deux cas, devraient être de 100 % (diagnostic bactériologique en culture et test de sensibilité de la souche aux antibiotiques) ont conduit à analyser :

1º la qualité de l'information bactériologique transmise par les hôpitaux et dispensaires au sanatorium.

2º la nature et la fréquence des renseignements recueillis à Bligny en complément de ces observations.

3º la nature et la fréquence des renseignements recueillis à Bligny pour les malades arrivés sans traitement.

B. INFORMATIONS BACTERIOLOGIQUES CONNUES AVANT LA MISE EN ROUTE DU TRAITEMENT

1. LA PREUVE BACTERIOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE

a- Informations transmises à Bligny par les services d'origine

Fréquence avec laquelle les informations sont transmises

Le tableau nº 4 montre que, pour l'ensemble des 4.748 malades, des

informations complètes ont été fournies pour 2.509 d'entre eux, soit dans 53 % des cas. Ainsi, (dans 47 % des cas), 1 malade sur 2 doit être traité à Bligny sans que les informations de base aient été fournies.

Il est à noter, que, exceptée l'année 1966, au cours de laquelle les informations ont été transmises avec le maximum de fréquence, la qualité de l'information s'est améliorée de 1967 à 1971, passant de 48 % à 58 % d'informations complètes.

Qualité de l'information transmise

Le détail en est fourni par le tableau nº 5.

L'absence complète de toute information bactériologique reste relativement rare, mais cependant dépasse 5 % (289 cas sur 4.748) .

L'absence d'information sur la culture initiale, que l'examen microscopique ait été positif (731 cas) ou négatif (494 cas) représente, si l'on ajoute les 289 cas précédents, 31 % des cas (1.514 cas). Ainsi, près d'un tiers des malades est adressé sans que la preuve bactériologique absolue (culture positive) de la tuberculose soit fournie à l'appui du diagnostic.

Lorsque la primoculture est connue et positive, l'absence d'information sur l'antibiogramme (680 cas) représente encore 14 % des cas (680 sur 4.748). Si l'on ajoute les 45 antibiogrammes communiqués mais ininterprétables, plus de 15 % des malades sont adressés avec un traitement dont l'efficacité n'est pas théoriquement prouvée.

b- Informations bactériologiques recueillies à Bligny à l'admission du malade

Complément des observations incomplètes

Pour les 1.514 malades, dont la preuve bactériologique en culture manquait, 731 fois le diagnostic a pû être confirmé à Bligny. Il reste 783 malades, soit plus de la moitié d'entre eux, pour lesquels

le traitement a dû être poursuivi sans que la preuve bactériologique ait été apportée.

Pour les 725 autres, dont le diagnostic était connu bactériologiquement, mais le test de sensibilité aux antibiotiques inconnu ou ininterprétable, 372 fois, soit plus d'une fois sur deux, les cultures sont restées négatives à Bligny , et le test n'a pû être réalisé. Ainsi, 1.155 fois, la négativité persistante des cultures à Bligny a rendu impossible l'antibiogramme.

Complément des observations complètes

Une culture positive a été recueillie dans 64 des 507 cas où la culture avait été antérieurement négative, soit 12 % de "récupération" du diagnostic et de possibilité de tester la souche. Il faut noter aussi que 2.002 fois, les résultats d'un antibiogramme pratiqué avant Bligny ont été connus (1.839 fois directement et 163 fois indirectement grâce aux souches adressées à Bligny pour y être testées) . Enfin, un test pratiqué ailleurs a été répété sur une souche isolée à Bligny dans 1.020 circonstances. Une confrontation des résultats a été faite, qui sera analysée plus loin.

c- Complément d'informations recueilli, rapporté à la durée du traitement antérieur à l'admission

Le tableau nº 6 en indique les détails.

La possibilité de trouver une culture positive à l'admission et de tester la sensibilité de la souche isolée, diminue avec la durée du traitement antérieur à l'admission. C'est le cas pour 71 % des malades admis avant traitement ou dans la première semaine de celui-ci, pour 60 % des malades admis entre la première et la quatrième semaine de traitement et pour seulement 36 % des malades admis après la quatrième semaine.

La possibilité d'obtenir une culture positive, lorsqu'on tient compte de l'étendue et de la forme des lésions est également évaluée

dans ce tableau. Ainsi, après la quatrième semaine de traitement, la chance d'obtenir une culture positive est de 66 % dans les tuberculoses étendues excavées, mais seulement de 9 % dans les tuberculoses minimes.

d- Informations bactériologiques recueillies chez les malades admis avant traitement

Ces malades sont au nombre de 833. Ils correspondent aux sujets admis pour le diagnostic d'une affection pulmonaire non encore étiquetée, et à ceux pour lesquels, si le diagnostic est déjà évoqué, le traitement antituberculeux n'a pas été institué ou est institué depuis moins de 5 jours.

Seulement 592 des 833 malades, soit 71 % des cas, ont eu au moins une culture positive. Ainsi 29 % des malades, plus du quart d'entre eux, ont été ici encore traités pour une tuberculose pulmonaire, sans preuve bactériologique.

Comme précédemment, ce sont les tuberculoses étendues et excavées, qui sont le plus souvent confirmées bactériologiquement. C'est le cas pour 94 % des tuberculoses étendues, contre 76 % des tuberculoses moyennement étendues et 42 % des tuberculoses discrètes (moins d'une fois sur deux). La probabilité d'obtenir une culture positive augmente s'il existe une ou plusieurs excavations:

65 % des tuberculoses discrètes excavées contre 38 % des tuberculoses minimes.

89 % des tuberculoses moyennes excavées contre 56 % des non excavées.

97 % des tuberculoses étendues excavées contre 80 % des non excavées.

2. LES ANTIBIOGRAMMES - LES RESISTANCES

a- Absence de test - Multiplicité des tests

L'analyse des tableaux n° 5 et 7 montre qu'au total, sur les 4.748 malades, la sensibilité aux antibiotiques a été connue pour 3.147 d'entre eux. Pour les 1.601 malades restants, elle est restée inconnue.

Dans 819 cas, le seul antibiogramme connu a été pratiqué avant l'admission à Bligny et n'a pû être refait à l'admission, les cultures étant négatives.

Dans 2.328 cas, l'antibiogramme a été réalisé à Bligny ; il était le seul connu dans 1.308 cas ; mais 1.020 fois, un précédent test a été pratiqué avant et ses résultats transmis à Bligny.

b- Intérêt de pratiquer un antibiogramme à l'admission à Bligny

Dépistage des résistances

Les 1.308 antibiogrammes pratiqués uniquement à Bligny (ou seuls connus à Bligny) ont donné les résultats suivants :

- Pour ceux pratiqués sur 64 soucnes isolées seulement à Bligny, on a trouvé :

13 souches résistantes
51 souches sensibles

- Pour ceux pratiqués sur 1.084 souches isolées à l'admission, pour lesquelles aucun antibiogramme antérieur n'était connu, on a trouvé :

188 souches résistantes
896 souches sensibles

- Pour ceux pratiqués sur 160 souches transmises à Bligny par les services hospitaliers, on a trouvé :

19 souches résistantes
141 souches sensibles.

Ainsi, la pratique systématique d'un antibiogramme sur la première souche isolée à Bligny a été utile cnez les 220 malades pour lesquels ce test était le seul connu et montrait une résistance.

Comparaison des résultats trouvés sur des souches testées à Bligny et ailleurs

Dans 1.020 cas, l'antibiogramme pratiqué à Bligny faisait double emploi avec celui qui avait été fait antérieurement. Si la répétition

des antibiogrammes est discutable (et elle sera discutée plus loin) , elle a permis une confrontation des résultats.

Pour les 1.020 souches, les résultats enregistrés à Bligny ont été les suivants :

277 souches résistantes

743 souches sensibles

Un sondage a été effectué pour les résultats enregistrés durant les années 1970 et 1971. Durant cette période, l'antibiogramme pratiqué à Bligny a pû être comparé à un antibiogramme pratiqué avant Bligny dans 374 cas.

Les résultats ont été semblables pour 337 souches et différents pour 37 souches. Les différences ont porté sur les résultats de 45 tests aux divers antibiotiques. Elles peuvent être considérées comme logiques pour 11 tests, par suite d'une acquisition possible d'une résistance entre les deux examens. Elles sont illogiques pour 34 tests.

Les discordances ont été plus fréquentes (28 fois) lorsque le test initial était fait selon une méthode différente de la méthode des proportions et portent sur :

- streptomycine : 12 fois
- isoniazide : 9 fois
- éthionamide : 5 fois
- éthambutol : 2 fois

Les discordances ont été moins fréquentes lorsque les deux tests étaient faits selon la méthode des proportions (6 fois) et portent sur:

- streptomycine : 2 fois
- éthionamide : 3 fois
- éthambutol : 1 fois

Auncune discordance n'a été alors notée ni pour l'isoniazide ni pour la rifampicine.

La méthode des proportions assure donc une meilleure reproductibilité des résultats enregistrés dans des laboratoires différents.

c- Types de résistance

1. Selon qu'il s'agit ou non d'un premier traitement

Chez les malades déjà traités antérieurement , les souches résistantes isolées ont toutes été classées parmi les résistances acquises. Une résistance a été trouvée pour 338 des 738 souches testées, soit pour 45,8 % des souches.

L'évolution peut être suivie année par année sur le tableau nº 8 et la figure nº 1. Le pourcentage des souches résistantes est régulièrement décroissant depuis 1966, si l'on excepte le maximum de 1968. Les pourcentages, rapportés aux deux groupes de trois années 1966/1968 et 1969/1971, montrent une diminution de 52,7 % à 39,5 % (tableau nº 9) .

Chez les malades traités pour une première atteinte , une résistance a été trouvée pour 298 des 2.409 souches testées, soit pour 12,4 % des souches. Ici encore, l'évolution annuelle est donnée par le tableau Nº 8 et la courbe nº 2. On voit que le taux des résistances dans le groupe des trois dernières années est de 10,2 % contre 14,8 % dans le groupe des trois années précédentes (tableau nº 9) .

Les résistances primaires représentent 10,5 % des souches testées (253/2.409) . Les résistances acquises en cours de traitement chez les malades traités pour une première atteinte représentent 1,9 % (45/2.409) .

Le taux des résistances primaires dans le groupe des trois dernières années (9,3 %) est inférieur à celui des trois années précédentes (11,9 %). Mais cette impression est à corriger par l'analyse de l'évolution des dernières années. En effet, après un minimum de 7,5 % en 1969, la résistance primaire remonte à 9,3 % en 1970 et à 10,9 % en 1971.

En revanche, l'acquisition d'une résistance en cours de traitement décroît progressivement et régulièrement, passant de 4,1 % en 1966 à 0,2 % en 1971. Cette évolution est particulièrement sensible surla figure Nº 2.

2. Selon les antibiotiques

Le tableau nº 10 indique le nombre de fois où une souche testée vis-à-vis de l'isoniazide, de la streptomycine et de l'éthionamide a été également testée vis-à-vis de la rifampicine et de l'éthambutol, depuis 1968.

Les tableaux nº 11 et 12 indiquent les résistances acquises et primaires constatées année par année, en tenant compte, pour chaque antibiotique, des résistances multiples où il est impliqué. L'analyse des résistances ainsi constatées sera faite dans les paragraphes suivants, qui traiteront séparément des résistances acquises et des résistances primaires.

3. Les résistances acquises

Une résistance acquise est trouvée dans 383 cas sur 738 malades déjà traités antérieurement (45,8 % d'entre eux) et dans 45 cas sur 2.409 malades traités pour la première fois (1,9 % d'entre eux).

Selon les antibiotiques on constate que :

L'isoniazide vient en tête : 320 cas de résistance acquise, soit 75 % du total des résistances acquises et 10 % des 3.147 souches testées. Dans 3 cas sur 4, cette résistance est multiple (239/320). L'évolution annuelle montre une relative stabilité de ce type de résistance de 1966 à 1969 , mais une baisse brutale en 1970 et 1971 (figure nº 3 et tableau nº 13).

La streptomycine vient ensuite : 256 cas, soit 66 % des résistances acquises et 8 % des 3.147 souches testées. Dans 4 cas sur 5 (210/256) cette résistance est multiple. L'évolution annuelle montre une nette diminution pour les deux dernières années , en comparaison de la relative stabilité constatée pour les années précédentes.

Selon le nombre de résistances multiples

La résistance acquise à une seule drogue a été constatée dans 150 cas (39 %) ; à deux drogues dans 133 cas (35 %): à trois drogues dans

93 cas (24 %); à quatre drogues dans 6 cas et à cinq drogues dans 1 cas.

Une résistance couplée à l'isoniazide et à la streptomycine est la plus fréquente. On l'observe dans 206 cas, dont 107 résistances doubles et 92 résistances triples. Ensuite, viennent les associations isoniazide + éthionamide (115 cas) et streptomycine + éthionamide (98 cas). Loin derrière vient l'association isoniazide + rifampicine (8 cas, dont 7 résistances à au moins 3 antibiotiques).

Il n'est trouvé une résistance à la rifampicine et à l'éthambutol que dans le cas de résistance à cinq antibiotiques.

4. Les résistances primaires

Une résistance primaire a été observée 253 fois sur 2.409 souches provenant de 3.765 malades traités pour la première fois. Les souches ont été isolées avant traitement (avant l'entrée ou à Bligny) ou dans les quinze premiers jours du traitement.

Résistance primaire aux divers antibiotiques

C'est la streptomycine qui vient en tête avec 172 cas de résistance primaire sur les 253 cas trouvés, soit 67 % des cas de résistance primaire, et 7,1 % des 2.409 souches testées. Dans 2 cas sur 5, cette résistance est associée à une ou plusieurs autres résistances primaires (tableau nº 12).

L'isoniazide vient ensuite : 120 cas, soit 47 % des cas de résistance primaire et 4,9 % des 2.409 souches testées. Dans 1 cas sur 2, cette résistance est associée à une ou plusieurs autres résistances.

L'éthionamide totalise 58 résistances, soit 22 % des cas de résistance primaire et 2,4 % des souches. Dans 1 cas sur 2, cette résistance est multiple.

L'évolution de la fréquence des résistances primaires à l'isoniazide et à la streptomycine est donnée par le tableau nº 13 et la figure nº 3. Le fait dominant est la relative stabilité de ce type de résistance.

Une seule résistance primaire à l'éthambutol a été observée. Elle était associée à une résistance à l'isoniazide et à la streptomycine. Elle représente 0,5 % des résistances primaires et seulement 0,1 % des souches lui sont résistantes sur les 938 testées depuis 1968 .

Enfin, il n'a été trouvé aucun cas de résistance primaire à la rifampicine sur les 954 souches testées depuis 1968.

Résistances primaires associées

Une résistance primaire à une seule drogue a été notée dans 7,3 % des cas. Une résistance à deux drogues dans 2,3 % des cas et à trois drogues dans 0,8 % des cas.

L'association isoniazide + streptomycine vient en tête avec 62 cas, soit 24 % des résistances primaires. Ainsi, 2,5 % des 2.409 souches testées présentaient d'emblée une résistance à ces deux antibiotiques (41 résistances doubles, 21 résistances triples dont 20 à l'éthionamide).

On trouve ensuite l'association streptomycine + éthionamide avec 29 cas, soit 11 % des résistances primaires et 1,2 % des 2.409 souches testées (9 résistances doubles et 20 associées à une résistance à l'isoniazide).

Les résistances associées à l'isoniazide et à l'éthionamide sont toujours associées à une résistance à la streptomycine (20 cas).

C. EVOLUTION BACTERIOLOGIQUE SOUS TRAITEMENT

1. Bactériologie à l'admission à Bligny

Ce chapître a été détaillé précédemment. Seules les conclusions seront rappelées ici.

a- La mise en évidence de bacilles par la culture a été obtenue dans 49 % des cas, mais avec une fréquence variant avec la durée du traitement reçu par le malade avant son admission ; la culture a en effet été positive chez 71 % des malades admis avant traitement, 60 % des malades admis entre la première et la quatrième semaine de traitement

et 36 % des malades admis apres la quatrième semaine de traitement.

b- La différence s'accentue si l'on tient compte de l'étendue et de la forme initiale (excavée ou non) de la tuberculose. On constate ainsi que pour les tuberculoses étendues excavées, 97 % ont une culture positive avant traitement, 96 % encore jusqu'à la quatrième semaine de traitement et encore 66 % après la quatrième semaine de traitement ; pour les tuberculoses minimes, 38 % ont une culture positive avant traitement, 19 % entre la première et la quatrième semaine de traitement et seulement 9 % après la quatrième semaine de traitement.

c- Les antibiogrammes pratiqués à Bligny sont au nombre de 2.328. Ils ont montré 497 souches résistantes et 1.831 souches sensibles. Dans 1.308 cas, l'antibiogramme pratiqué à Bligny est le seul connu. Il a permis de découvrir 220 souches résistantes et 1.088 souches sensibles.

d- Les résistances

Une résistance acquise a été constatée chez 1,9 % des malades au cours de leur premier traitement et 45,8 % de ceux qui avaient déjà reçu un ou plusieurs traitements antérieurs.

Une résistance primaire est constatée chez 10,5 % des malades soumis à un premier traitement.

Une diminution nette des résistances acquises est constatée sur la période de six années étudiées mais une relative stabilité du taux des résistances primaires est remarquée sur la même période.

Dans les résistances acquises, la résistance à l'isoniazide est la plus fréquemment observée (10 %) et 3 fois sur 4, cette résistance est associée. Lorsqu'une résistance acquise à deux antibiotiques est constatée, le couple isoniazide - streptomycine est le plus souvent en cause.

Dans les résistances primaires , la résistance à la streptomycine est la plus fréquemment observée (7,1 %) et 2 fois sur 5 cette résis-

tance est associée. Lorsqu'une résistance double est notée, le couple isoniazide - streptomycine est le plus souvent en cause (2,5 %).

2. Evolution bactériologique durant le séjour

Au total, 38.622 examens - analyses microscopiques et cultures (H et C) - ont été effectués chez les 4.748 malades. L'ensemble des résultats des H et C se répartissent de la façon suivante :

H+ C+	6.853 examens	soit	17,7 %	C-/H+ = 5.492 / 12.345 = 44,4 %
H+ C-	5.492 "	"	14,2 %	
H- C+	914 "	"	2,4 %	C+/H- = 914 / 26.277 = 3,47 %
H- C-	25.363 "	"	65,7 %	

Ainsi, la majorité des examens ont donné des résultats négatifs, tant en microscopie qu'en culture.

Le nombre de fois où une culture est négative lorsque l'examen microscopique est positif s'exprime par le rapport C-/H+ qui est de 44,4 %.

Le nombre de fois où une culture est positive lorsque l'examen microscopique est négatif s'exprime par le rapport C+/H- qui est de 3,47 %.

Ainsi, en cours de traitement, le bénéfice retiré à complèter systématiquement l'examen microscopique par la mise en culture, est intéressant pour 3,47 % des examens microscopiques négatifs (H-), qui donnent une culture positive (C+) , et nul pour 44 % des examens microscopiques positifs (H+), qui s'accompagnent d'une culture négative (C-) .

L'analyse de l'évolution, année par année, montre (tableau nº 14): 1º l'augmentation des bacilles non viables constatés , pendant le groupe d'années 1969/1971, en comparaison du groupe d'années 1966/ 1969 (50,2 % contre 33,9 %) .
2º la diminution, jugée sur les mêmes groupes d'années, du nombre d'examens microscopiques négatifs suivis d'une culture positive (2,7 % contre 4,1 %) .

a- Evolution bactériologique en fonction de la durée du traitement

Les résultats H et C ont été analysés

1º avant la mise route du traitement (temps "0") chez les 833 malades pour la période 1966/1971 .

2º entre la première et la quatrième semaine du traitement (temps " 0/4"), en limitant l'étude aux trois dernières années 1969/ 1971 .

2º après la quatrième semaine du traitement (temps" > 4") pour le même groupe d'années, 1969/1971. Un sondage effectué en 1971 distingue le comportement entre la quatrième et la huitième semaine du traitement (temps " 4/8") et après la huitième semaine du traitement (temps " > 8") .

1º Résultats des examens H et C effectués avant la mise en route du traitement ou dans les cinq premiers jours du traitement

Les renseignements concernant les 833 malades sont exposés dans le tableau nº 15 ; ils peuvent être résumés ainsi :

H+ C+	1.124 examens	soit 45,4 %	}	C-/H+ = $\frac{104}{1.228}$ = 8,4 %
H+ C-	104 "	" 4,2 %	}	
H- C+	215 "	" 8,7 %	}	C+/H- = $\frac{215}{1.247}$ =17,2 %
H- C-	1.032 "	" 41,7 %	}	

Le nombre de fois où une culture est positive lorsque l'examen microscopique est négatif s'exprime par le rapport C+/H- qui est de 17,2 % . Ce taux donne la mesure de la plus grande sensibilité de la culture comparée à la microscopie.

Le nombre de fois où une culture est négative lorsque l'examen microscopique est positif s'exprime par le rapport C-/H+ qui est de 8,4 % . Ce type de résultat représente à ce stade des défaillances de la culture.

Les examens concordant en microscopie et en culture sont les résultats H+ C+ (45,4 %) et H- C- (41,7 %) , soit au total 87,2 % de l'ensemble des examens pratiqués.

2° Résultats des examens H et C effectués entre la première et la quatrième semaine du traitement

L'analyse est limitée aux 1.340 malades correspondant aux années 1969/1971 et correspond à 2.959 examens H et C dont le détail est donné par le tableau n° 16. Elle peut se résumer de la façon suivante :

H+ C+	1.190 examens	soit 40,25 %	C-/H+ = 199 / 1.389 = 14,3 %
H+ C-	199 "	" 6,7 %	
H- C+	140 "	" 4,75 %	C+/H- = 140 / 1.570 = 8,9 %
H- C-	1.430 "	" 48,3 %	

Le nombre de fois où une culture est négative lorsque l'examen microscopique est positif, C-/H+ devient ici 14,3 % .

Le nombre de fois ou une culture est positive lorsque l'examen microscopique est négatif, C+/H- devient ici 8,9 % .

Les examens concordant en microscopie et en culture correspondent à 88,55 % des cas.

3° Résultats des examens H et C effectués après la quatrième semaine du traitement

L'analyse des résultats des examens effectués aux huitième, douzième... semaines de traitement porte sur les 2.543 malades des années 1969/1971. Un total de 16.554 examens bactériologiques ont été effectués. Les résultats, donnés par le tableau n° 16, se résument de la façon suivante:

H+ C+	2.098 examens	soit 12,7 %	C-/H+ = 3.743 / 5.841 = 64 %
H+ C-	3.743 "	" 22,6 %	
H- C+	108 "	" 0,65 %	C+/H- = 108 / 10.713 = 1 %
H- C-	10.605 "	" 64,1 %	

Le nombre de fois où une culture négative correspond à un examen microscopique positif, soit C-/H+ devient ici 64 % des cas.

Le nombre de fois où une culture positive correspond à un examen microscopique négatif ,'soit C+/H- n'est plus que de 1 % des cas.

Ainsi, on n'observe quasiment plus de culture positive si l'examen microscopique est négatif. En outre, la majorité des bacilles vus en microscopie sont non viables (64 %).

Les examens concordant H+C+ et H-C- ne sont plus que de 76,1 %, malgré l'augmentation des examens du type H-C- et ceci en raison de l'augmentation des bacilles non viables.

Ce phénomène a été analysé plus en détail encore, en distinguant, pour les seuls malades correspondant à l'année 1971, les modifications du rapport C-/H+, représentant le pourcentage des bacilles non viables vus en microscopie,entre la quatrième et la huitième semaines du traitement et après la huitième semaine du traitement. Cette analyse plus détaillée porte sur 777 malades et 4.635 examens H et C .

Si l'on trouve un taux glogal de 64 % pour ce pourcentage C-/H+ après la quatrième semaine, en l'examinant entre la quatrième et la huitième semaines, d'une part, il est de 27,3 % et après la huitième semaine, d'autre part, il est de 70 % . Ainsi, le nombre de bacilles visibles mais non viables augmente brutalement après la huitième semaine du traitement. On peut résumer brièvement, et pour les seuls examens de l'année 1971 l'évolution du pourcentage des bacilles non viables sur l'ensemble des bacilles visibles en microscopie, en fonction de la durée du traitement, exprimé par le rapport :

C-/H+	8,9 %	au temps	"0" du traitement
	13,2 %	"	"0/4" "
	27,3 %	"	"4/8" "
	70 %	"	" >8" "

b- Evolution du nombre de colonies dans les examens H- C+ en fonction de la durée du traitement

L'évolution du pourcentage C+/H-, du nombre de cultures positives

obtenues à partir de l'ensemble des examens microscopiques négatifs, est résumée pour la période 1969/1971 :

C+/H-	16,1 %	au temps "O" du traitement	
	8,9 %	"	"O/4" "
	1 %	"	" >4" "

Le détail du nombre de colonies correspondant à ces 356 examens est présenté sur le tableau nº 17 . Au total, on trouve :

moins de 1 colonie/tube	162 fois	soit	45,5 %
de 1 à 9 colonies/tube	156 "	"	43,8 %
de 10 à 99 "	30 "	"	8,42 %
plus de 100 "	8 "	"	2,24 %

Ainsi, la majorité des émissions bacillaires non diagnostiquées par l'examen microscopique correspondent dans 89 % des cas à moins de 10 colonies par tube en culture.

Sur les huit cultures donnant un grand nombre de colonies, aucune ne correspondait à la période initiale de la maladie et deux seulement à la période d'après la quatrième semaine du traitement.

c- <u>Négativation en culture des expectorations des tuberculeux pulmonaires traités par une association à base de rifampicine</u>

La plupart des régimes thérapeutiques actuels associent la rifampicine à un ou deux autres antibacillaires durant la phase initiale du traitement. Une analyse du délai nécessaire pour obtenir , avec ces régimes, la négativation complète de l'expectoration a été effectuée. L'analyse a porté sur 1.481 malades sortis entre le 1º janvier 1969 et le 30 juin 1972, qui ont tous été traités par une association à base de rifampicine depuis le temps "O" jusqu'à négativation en culture. Parmi eux, 691 ont eu des examens bactériologiques complets aux temps " 4, 6, 8, 12, 16 et 20 ^{èmes} " semaines du traitement, réalisés à Bligny.

1º Les échecs

Sur les 1.481 malades, seulement 5 échecs (0,33 %) ont été constatés.

Les trois premiers correspondent à des malades comparables. Tous trois présentaient une tuberculose cavitaire richement bacillaire, à bacilles sensibles à la rifampicine et à l'éthambutol et traitée par cette association : deux malades par rifampicine + éthambutol quotidiennement et le troisième par rifampicine et éthambutol, un jour sur deux. La résistance à la rifampicine est apparue chez deux malades à la quatorzième semaine et chez le troisième à la vingtième semaine, avec sensibilité conservée à l'éthambutol. On retrouve, pour l'un des malades (Obs. nº 69-526), un traitement intercurrent par les antimitotiques, nécessité par un cancer bronchique, dont l'évolution sera fatale. Un autre malade (Obs. nº71-730) était manifestement"incoopérant". On ne retient pour le troisième malade (Obs. nº 71-767) comme cause possible à cet échec que le traitement intermittent par les deux drogues.

Un quatrième échec (Obs. nº 71-047) se traduit par l'apparition à la 17ème semaine d'un traitement efficace par isoniazide + rifampicine, d'une résistance à l'isoniazide, la rifampicine restant efficace. On ne retient comme cause possible à cet échec, que l'incoopération du malade, qui n'a d'ailleurs pû être prouvée.

Le dernier échec (Obs. nº 72-000) consiste en une rechute à la 38ème semaine d'un traitement initial par rifampicine + isoniazide + streptomycine, relayé après négativation en culture durable pendant 3 mois, par isoniazide + éthionamide. La rechute se fait avec des bacilles parfaitement sensibles. La négativation sera de nouveau obtenue après reprise d'un traitement par rifampicine + streptomycine + éthambutol. Il est à noter que ce malade avait été traité parallèlement par les antimitotiques pour un carcinome épidermoïde du poumon gauche et qu'une baisse de l'hypersensibilité tuberculinique avait été enregistrée deux mois avant la rechute (intradermo-réaction négative).

L'évolution bactériologique de ces 5 échecs est indiquée sur le tableau nº 18. Ce tableau montre que la résistance au traitement a pû être décelée de trois manières différentes :

D'une part, par une augmentation de la richesse de l'émission bacillaire dans les observations 72-000, 71-730 et 69-526, appréciée simultanément par l'homogénéisation et par la culture.

D'autre part, par la persistance d'une émission bacillaire riche dans l'observation 71-767, appréciée aussi bien par l'homogénéisation que par la culture.

Enfin, la résistance au traitement a été décelée seulement par la culture dans l'observation 71-047, par l'augmentation de la richesse de l'émission bacillaire.

2º Les délais de négativation en culture

Sur les 1.481 malades, 1.476 (99,67 %) se sont négativés de façon durable. Le délai maximum de négativation a été de 24 semaines et ceci pour quatre malades seulement.

Les délais de négativation, étudiés pour les 691 observations privilégiées, qui ont eu des examens bactériologiques complets aux 4, 6, 8, 12, 16 et 20èmes semaines du traitement, sont fonction de l'étendue des lésions. Le tableau suivant montre le pourcentage de malades présentant encore une culture positive :

Durée du traitement	tuberculoses étendues	tuberculoses moyennes	tuberculoses discrètes
"0"	100 %	100 %	100 %
"4"	89,2 %	60,6 %	10,6 %
"6"	75 %	39,2 %	1,9 %
"8"	61,5 %	25,3 %	0
"12"	22,3 %	6,1 %	
"16"	6,1 %	1,6 %	
"20"	2,7 %	0,7 %	

Le nombre de colonies trouvées pour ces différents examens décroît très rapidement et on note dans les :

- tuberculoses étendues : seulement 0,70 % des cultures ont plus de 100 colonies à la douzième semaine de traitement, aucune à partir de la seizième semaine. Seulement 2,77 % ont plus de 1 colonie à la seizième semaine et aucun cas au-delà.

- tuberculoses moyennes : seulement 2,30 % des cultures ont plus de 100 colonies à la huitième semaine de traitement et aucun cas au-delà. Seulement 2,72 % et 0,24 % ont plus de 1 colonie aux douzième et seizième semaines, aucun cas au-delà.

- tuberculoses discrètes : seulement 1,28 % des cultures ont plus de 1 colonie et 0,42 % moins de 1 colonie à la sixième semaine . Aucun cas avec plus de 100 colonies n'a été trouvé dès la quatrième semaine de traitement.

L'existence d'une atteinte antérieure traitée par les antituberculeux n'influence pas le délai de négativation dans chacune des formes de tuberculose, pour le même type d'association thérapeutique, comme le montre le tableau nº 19.

La comparaison des régimes thérapeutiques associant l'isoniazide à la rifampicine, avec les régimes comportant la rifampicine, mais non l'isoniazide, peut être suivie sur le tableau nº 19. On voit que le premier régime (rifampicine + isoniazide) entraîne une négativation plus rapide, de trois semaines dans le groupe des tuberculoses étendues, les différences étant particulièrement nettes dès la huitième semaine du traitement. L'effet reste encore sensible dans le groupe des tuberculoses moyennes. Dans le groupe des tuberculoses discrètes, les deux types de régime sont équivalents; la négativation est en effet toujours rapide.

Une étroite concordance a été trouvée entre les résultats observés chez les 691 malades, dont la primoculture était connue, positive et l'observation bactériologique complète, d'une part, et les résultats enregistrés chez les 790 autres malades, dont l'observa-

tion bactériologique était moins complète, en particulier la primoculture connue ou inconnue, positive ou négative, d'autre part. Cette concordance a permis d'étendre à l'ensemble des 1.481 malades, traités par une association à base de rifampicine, les conclusions formulées pour les 691 malades concernant l'efficacité de l'association rifampicine + isoniazide.

D. EXPERIENCE DE L'EXAMEN DIRECT POUR LA SURVEILLANCE DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE

Les résultats précédents montrent la fréquence des cultures négatives sous traitement, notamment après la quatrième semaine. On constate également le faible nombre des échecs enregistrés avec les traitements comportant la rifampicine et leur détection par l'homogénéisation aussi bien que par la culture (excepté dans un cas).

Une étude a alors été faite pour apprécier si l'examen direct était capable d'assurer une surveillance bactériologique valable.

La technique de l'examen direct a été la suivante : prélèvement sur le spécimen d'expectoration d'une parcelle purulente (ou à défaut mucoïde, voire séreuse) à l'aide d'une anse de platine ; étalement, séchage, fixation par la chaleur. Le reste de l'échantillon est soumis à l'homogénéisation selon la technique habituelle. La même méthode de coloration est appliquée aux deux préparations obtenues et la même lecture en fluorescence.

La comparaison entre examen direct et homogénéisation a été faite pour 174 spécimens pathologiques. Le tableau nº 20 montre la corrélation qui existe entre le nombre de bacilles décelés dans les deux cas, pour les lames homologues. Les lignes horizontales montrent le nombre de bacilles (x) décelés par l'homogénéisation, les colonnes le nombre de bacilles (y) décelés par l'examen direct. Les intersections lignes-colonnes montrent le nombre de lames homologues où sont décelés "x" bacilles à l'homogénéisa-

tion et "y" bacilles à l'examen direct. La diagonale correspond à l'équivalence des deux méthodes.

L'équivalence entre les deux méthodes existe dans 38 cas sur 174, soit dans 21,8 % des cas. La sensibilité de l'homogénéisation est inférieure à l'examen direct seulement dans 1 cas. L'homogénéisation est plus sensible que l'examen direct dans la majorité des cas.(78 %). Une analyse plus précise montre que :

1°- L'examen direct décèle toujours des bacilles quand l'homogénéisation en montre plus de 3 par champ (sauf une fois où cette méthode montrait de 3 à 9 bacilles par champ).

2°- Pour des homogénéisations donnant 3 à 30 bacilles par champ (33 lames), l'examen direct est toujours positif sauf 1 fois et décèle le plus souvent entre 1 à 30 bacilles pour 100 champs (29 lames).

3°- Pour des homogénéisations fortement positives donnant plus de 30 bacilles par champ (41 lames), l'examen direct est toujours positif et décèle dans 83 % des cas plus d'1 bacille par champ (33 lames), dans 14 % des cas entre 10 bacilles pour 100 champs et 1 bacille par champ (6 lames).

4°- Pour des homogénéisations très fortement positives montrant plus de 100 bacilles par champ (31 lames), l'examen direct décèle plus d'1 bacille par champ dans 87 % des cas (27 lames), plus de 3 bacilles par champ dans 64 % des cas (20 lames).

5°- Le rapport du nombre d'examens directs négatifs correspondant à des homogénéisations positives décelant jusqu'à 2 bacilles par champ, soit 37/69 est de 53 % . On atteint ici les limites de sensibilité de la méthode, puisqu'un examen direct sur deux sera négatif, alors que l'homogénéisation serait positive.

Ainsi l'examen direct se montre une technique beaucoup moins sensible que l'homogénéisation et surtout dans les formes pauci-bacillaires.

L'évolution du nombre de bacilles visibles à l'examen direct au cours du traitement a été examinée pour 42 malades, par l'examen hebdomadaire d'un spécimen d'expectoration. L'évolution du nombre moyen de bacilles visibles est présentée sur la figure nº 4.

On voit la décroissance brutale du nombre de bacilles visibles au cours des cinq premières semaines du traitement; ensuite, un palier grossièrement et légèrement décroissant est notable jusqu' à la dix-septième semaine et se situe à un niveau intermédiaire entre 10 bacilles pour 100 champs et 1 bacille par champ ; ensuite, une décroissance plus rapide du nombre de bacilles visibles se manifeste après la dix-septième semaine.

La valeur de l'examen direct dans la détection des échecs thérapeutiques a été appréciée à l'aide de cette courbe pour les 5 échecs rencontrés dans les traitements comportant la rifampicine.

Chaque cas est analysé en tenant compte de l'évolution qui a été vue à l'homogénéisation. L'évolution du nombre de bacilles qui auraient été vus à l'examen direct est déduite du tableau nº 20. Cette évolution est ensuite comparée à l'évolution standard déterminée précédemment.

L'observation nº 69-526, après une négativation à l'homogénéisation de la 8ème à la 12ème semaine, montre successivement à la 14ème semaine 100 bacilles par champ et à la 16ème semaine 200 bacilles par champ. De même l'observation nº 72-000 montre, après des homogénéisations négatives depuis la 12ème semaine, une infinité de bacilles à la 38ème semaine. L'examen direct aurait été dans les deux cas négatif puis largement positif avec plus d'1 bacille par champ voire plus de 3 bacilles par champ, avec 87 % de chance dans la première éventualité et 64 % dans la deuxième. Cette constatation aurait alerté, compte-tenu de la durée du traitement.

L'observation nº 71-730 montre une diminution faible mais sensible à l'homogénéisation jusqu'à 20 bacilles pour 100 champs à la 14ème semaine. A cette date, l'examen direct avait donc une chance sur deux d'être négatif. La reprise de l'émission bacillaire aurait été décelée là encore par l'examen direct qui aurait montré plus d'1 bacille, voire plus de 3 bacilles par champ à la 16ème semaine.

Dans l'observation nº 71-767, la persistance pendant seize semaines d'un nombre infini de bacilles à l'homogénéisation suffit à indiquer que l'examen direct aurait montré de la même façon l'inefficacité du traitement.

Le seul échec qui n'aurait pas été decelé par l'examen direct correspond à l'observation nº 71-047. Nous avons vu que l'homogénéisation elle-même montrait peu de bacilles au moment de la rechute. C'est le seul malade qui aurait bénéficié de la pratique systématique des cultures.

Ainsi, seulement 1 malade sur 1.481, bénéficiant d'un traitement à base de rifampicine, a bénéficié aussi des techniques classiques de surveillance bactériologique .

x x

x

IV - DISCUSSION

A. EXAMENS MICROSCOPIQUES ET CULTURES POUR L'ETABLISSEMENT DU DIAGNOSTIC

Les résultats des examens microscopiques et des cultures (H et C), qui sont la base de notre argumentation, méritent d'être discutés en fonction des techniques utilisées et des critères de sélection des malades.

1. Critique des techniques utilisées à Bligny

La sensibilité et la spécificité de la méthode de lecture en fluorescence ont été étudiées précédemment. Nous avons vu qu'elle était considérée par la plupart des auteurs comme la meilleure méthode actuellement disponible.

L'expérience limitée que nous avons de l'examen direct montre une sensibilité très inférieure de cette technique, comparée à l'homogénéisation. Aussi, nous n'envisageons pas l'utilisation de cette technique à des fins diagnostiques malgré l'intérêt que lui portent certains auteurs, en particulier dans le dépistage de masse.

L'homogénéisation, plus sensible que l'examen direct, reste moins sensible que la culture. Ceci est illustré par la fréquence des résultats de type H- C+ avant traitement (17,2 %) et justifie pleinement la répétition des cultures avant traitement.

En revanche, les défaillances des cultures, qui se traduisent avant traitement par des examens du type H+ C- valorisent la microscopie pour le diagnostic. Mais les défaillances de la culture n'explique qu'en partie, comme nous le verrons plus loin, les examens H+ C- en cours de traitement. Bien que la méthode de décontamination utilisée à Bligny n'ait pû être analysée à fond, puisque nous n'avons pas trouvé de publication concernant cette méthode, nous retiendrons :

- à son passif : le nombre important de cultures négatives ,

enregistrées avant traitement, chez des malades de première atteinte (8,4 % des prélèvements positifs en microscopie dans l'étude portant sur les six années) ; le nombre moins important de défaillances de cultures enregistrées par d'autres auteurs dans les conditions de diagnostic.

- à son actif : sans connaître les méthodes utilisées dans les services hospitaliers et les dispensaires, nous constaterons seulement que, dans 507 cas où la primoculture,pratiquée dans ces services, nous était annoncée comme négative, 64 fois le laboratoire à Bligny a mis en évidence une culture positive à l'admission du malade, soit 12,4 % de "récupération".

2. La connaissance du diagnostic de tuberculose dans les centres de traitement

Le diagnostic d'une tuberculose évolutive est bactériologique. Il est apporté par la mise en évidence du bacille tuberculeux par la microscopie et par la culture. La confirmation du diagnostic doit toujours être apportée par la culture.

Nous avons fait état dans notre étude de 4.748 malades traités pour tuberculose pulmonaire. Tous ces malades étaient ainsi considérés comme tuberculeux évolutifs, or le diagnostic (culture positive) nous manquait pour un nombre important d'entre eux.

a- La transmission de l'information des centres de diagnostic aux centres de traitement est défectueuse.(A l'inverse, nous n'informons pas toujours nous-mêmes les services hospitaliers des résultats qui nous parviennent après le départ du malade.) La primoculture est restée inconnue pour 1.514 malades (31 %). En outre 507 malades avaient eu une primoculture négative. Ainsi, 2.021 maldes (42,5 %) sont adressés au sanatorium pour traitement d'une tuberculose pulmonaire sans que cet établissement ait la preuve du diagnostic. Or, nous avons vu que la chance d'isoler une culture positive diminue avec la durée du traitement antérieur à l'admission, d'autant que les lésions radiologiques sont moins étendues. Ceci est logique,

mais si le diagnostic n'a pas été confirmé par une primoculture positive ou si l'information n'est pas transmise, la chance de pouvoir vérifier ce diagnostic est d'autant plus faible que le malade est traité.

Bien sûr, dire que les informations ne nous sont pas transmises, ne signifie pas nécessairement qu'elles soient inconnues dans les services d'origine et que la tuberculose n'est pas réelle. Cependant, on remarque aussi que, sur les 3.234 primocultures connues, 507 étaient négatives (15 %). Il n'est donc pas illogique de supposer que le même pourcentage de primocultures négatives existe parmi les primocultures dont le résultat nous est resté inconnu. Et par conséquent, on peut estimer à près de 15 % le nombre de malades traités pour tuberculose pulmonaire avec une primoculture négative.

b- Les critères retenus à Bligny sont eux aussi discutables. Nous avons vu que, sur 833 malades admis sans traitement, ou dans les cinq premiers jours de celui-ci, nous avions maintenu pour tous le diagnostic de tuberculose. Or, 71 % seulement des malades ont eu au moins une culture positive. Le diagnostic est le plus souvent fait lorsqu'il existe une excavation visible sur les clichés thoraciques. Il n'en reste pas moins que 29 % des malades n'ont pas reçu confirmation bactériologique du diagnostic . En particulier, le diagnostic a été porté sur des données essentiellement radiologiques pour 62 % des opacités nodulaires discrètes. Si le contexte clinique et l'évolution oriente vers la tuberculose comme le diagnostic le plus probable, celui-ci ne peut être affirmé avec certitude.

Dans notre statistique, les malades de 40 à 60 ans représentent 33 % du total des malades. Bien que ce pourcentage reste stable, ces malades représentent la majorité des Français, les jeunes malades étant recrutés de façon croissante parmi la population africaine. Or on connait la fréquence maxima du cancer chez les sujets de 40 à 60 ans, et en particulier du cancer pulmonaire. Notre expérience à Bligny s'enrichit constamment de diagnostics de tuberculose

pulmonaire portés sur un aspect radiologique évocateur et un contexte clinique compatibles avec ce diagnostic, qui ont dû être redressés pour aboutir au diagnostic de cancer pulmonaire.

3. Le diagnostic bactériologique de tuberculose pulmonaire

Au total, que le manque de confirmation bactériologique soit imputable à un défaut de coordination entre les établissements, ou à un défaut de rigueur à établir le diagnostic, il faut remarquer que 25 % des malades sont traités en sanatorium pour tuberculose pulmonaire sans que cet établissement ait la preuve du diagnostic (culture positive). La critique précédente peut être atténuée, en incluant parmi les diagnostics prouvés (bien qu'imparfaitement) les défaillances des cultures constatées avant traitement et qui s'expriment par un examen microscopique positif bien que la culture soit négative. En toute rigueur, et tous les auteurs sont de cet avis, le diagnostic doit être établi sur la présence du bacille tuberculeux en culture, seule méthode qui le distingue spécifiquement des mycobactéries atypiques, permettant en outre l'identification biochimique de ces dernières éventuellement.

Le moyen de pallier les défaillances des techniques est d'abord, bien sûr, de n'employer que les meilleures, ensuite de répéter suffisamment les examens pour qu'au moins une culture pousse sur l'ensemble. Nous avons vu que 7 examens étaient nécessaires.

Le moyen de pallier le défaut de liaison entre centres de diagnostic et centres de traitement est, bien sûr encore, de les améliorer. Comme il est à craindre cependant que ces liaisons restent imparfaites, les mêmes démarches diagnostiques se justifient à l'admission des malades dans les centres de traitement (sanatorium ou dispensaire) si la durée du traitement ne dépasse pas un mois. Apres un mois, l'éventualité de recueillir une culture positive n'existe plus que si l'examen optique est lui-même positif, comme nous le rappelerons plus loin.

La remarquable efficacité de la chimiothérapie moderne ne doit pas, en effet, faire oublier ses contraintes. Que le traitement soit ambulatoire (et alors le plus souvent discontinu) ou réalisé en milieu sanatorial (qui permet une bonne surveillance des traitements quotidiens) dans un premier temps, nous ne discuterons pas ici des mérites respectifs de ces deux modalités de traitement. Nous rappelons seulement que, dans les deux cas, il reste classiquement de 12 mois, même si l'application de traitements plus courts peut être envisagée pour les prochaines années. La durée de ce traitement justifie à elle seule que l'on s'entoure de toutes les précautions possibles pour réserver ce traitement aux seuls tuberculeux. Les difficiles problèmes diagnostiques qui se posent parfois avec d'autres pathologies pulmonaires, et en particulier le cancer, sont un argument supplémentaire en faveur de cette attitude rigoureuse.

Et nous concluerons avec CANETTI et FOX [20], qui indiquaient que " la plus grande utilité des cultures (est) d'ordre diagnostique, afin que l'on puisse affirmer, aussi bien que possible, que tous les malades soumis à un traitement, souffrent réellement de tuberculose ".

B. EXAMENS MICROSCOPIQUES ET CULTURES DANS LA SURVEILLANCE DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE

1. Efficacité des traitements comportant la rifampicine

La supériorité des traitements comportant la rifampicine et plus encore l'association rifampicine- isoniazide est attestée par tous les auteurs.

Notre étude apporte des résultats qui vont dans le même sens puisqu'elle fait état de 1.481 malades traités par cet antibiotique, ou cette association et qu'elle montre la rapidité avec laquelle la négativation est obtenue dans les tuberculoses les plus étendues. Elle montre de plus la rareté des échecs enregistrés avec ces traitements,pour lesquels on retrouve une cause indépendante

2. Examens microscopiques et cultures enregistrés au cours du traitement

Dans notre étude, les résultats bactériologiques enregistrés en cours de traitement ont été analysés, comme nous l'avons souligné, sans référence au protocole thérapeutique. Notons cependant qu'ils reflètent surtout les résultats des traitements à base de rifampicine. En effet, le dépouillement des résultats microscopiques et des cultures, sous traitement, intéresse la seule période 1969/1971 où la majorité des régimes thérapeutiques comportaient la rifampicine.

Le dépouillement des dossiers pour la période 1966/1969 est en cours et son analyse permettra une intéressante comparaison de l'évolution bactériologique enregistrée durant les deux périodes, et par là-même entre ce qu'on pourrait appeler l'ère des drogues standard et l'ère de la rifampicine.

Durant la période 1969/1971, 20.934 examens microscopiques et cultures ont été effectués. Ils se répartissent de la façon suivante:

- 12.599 fois, examens microscopiques et cultures étaient négatifs. Ainsi, 60 % des examens n'ont fourni qu'une preuve de l'efficacité thérapeutique. Cette preuve est intéressante, mais, comme nous l'avons montré, le bénéfice tiré de la culture, quand l'examen microscopique est négatif, n'est que de 1 % , après la 4ème semaine du traitement.

Donc, il n'y a aucun bénéfice pratique à faire une culture lorsque l'examen microscopique est négatif, au moins après la 4ème semaine du traitement.

- 4.011 fois, l'examen microscopique positif est suivi d'une culture négative. Au début du traitement, cette discordance traduit une défaillance des cultures (8,9 %). Mais, nous avons montré aussi, qu'en cours de traitement,les bacilles non viables sont, autant que l'absence de bacilles, l'expression de son efficacité. C'est ainsi que l'on assiste à une augmentation du rapport C-/H+ (pourcentage de fois où une culture est négative lorsque la microscopie est positive), tout au long du traitement. Ce rapport est de : 8,9 % avant

traitement; 13,2 % de la première à la quatrième semaine; 27,3 % de la quatrième à la huitième semaine; 70 % après la huitième semaine. Les bacilles visibles mais non viables sont au nombre de 2 par champ au maximum au cours du traitement.

Ainsi, lorsque l'homogénéisation donne un nombre de bacilles inférieur ou égal à 2 par champ, l'intérêt de faire des cultures décroît avec la durée du traitement, puisqu'alors les bacilles visibles sont,avec une fréquence croissante,non viables, et ceci d'autant plus que le traitement est plus actif.

-3.968 fois, les examens microscopiques et les cultures étaient positifs (19% des examens). Avant traitement, ils représentaient 45,4 % des examens (chiffre que nous avons implicitement critiqué en montrant les défaillances respectives de l'homogénéisation, de la culture et le manque de rigueur à établir le diagnostic bactériologique). Ils ne représentent plus que 12,7 % des examens après la 4ème semaine de traitement.

-356 fois, l'examen microscopique négatif était suivi d'une culture positive. Nous avons vu qu'ils ne représentent plus que 1 % des examens microscopiques négatifs après la 4ème semaine de traitement. Les cultures ne comportaient pas plus de 10 colonies dans 89 % des cas.

Ainsi, l'homogénéisation peut avantageusement apprécier à elle seule l'efficacité du traitement pour peu que l'on tienne compte des bacilles non viables lorsqu'elle est positive.

Nous avons vu qu'elle appréciait, tout aussi bien que la culture (sauf dans un cas), la survenue d'un échec , et nous estimons qu'elle suffit, sans culture complémentaire, pour la surveillance des tuberculeux pulmonaires sous traitement.

3. L'examen direct dans la surveillance de l'efficacité thérapeutique

Une simplification des techniques a donc été jugée possible, l'homogénéisation appréciant valablement l'efficacité des traitements. Le recours aux cultures n'est en effet pas indispensable, contrairement à ce que nous avons vu à l'étape diagnostique. Mais les techniques d'homogénéisation, préalable à l'examen microscopique actuel et à la culture, représentent la plus grande part de l'examen bactériologique. Ainsi, pour une simplification réelle et pratique des examens, doit-on s'adresser à l'examen direct.

Dans notre expérience, l'examen direct se montre une technique beaucoup moins sensible que l'homogénéisation. Cependant, cette méthode reste suffisante, à notre avis, pour surveiller si un traitement est efficace ou non.

Nous avons vu, en effet, que l'examen direct risque d'être négatif lorsque l'homogénéisation montre jusqu'à 2 bacilles par champ. Or, après la quatrième semaine de traitement, 64 % des bacilles visibles à l'homogénéisation sont non viables et sont au nombre de 2 par champ au maximum. Ainsi, nous perdrions surtout à utiliser l'examen direct la mise en évidence des bacilles non viables, et ceci d'autant plus fréquemment que la durée du traitement est plus longue. La moindre sensibilité de l'examen direct, en cours de traitement, n'a donc pas d'incidence pratique puisque les bacilles non viables n'en ont pas.

L'intérêt de l'examen bactériologique en cours de traitement est de dépister la persistance ou la reprise d'une émission richement bacillaire, témoignant d'un échec. L'évolution du nombre moyen de bacilles visibles à l'examen direct, pour une évolution normale, et les écarts à cette évolution, tels que l'examen direct aurait pû le constater dans nos cinq échecs thérapeutiques , nous ont conduit à estimer l'examen direct comme un moyen efficace de surveillance. En effet, seulement 1 malade sur 1.481 , bénéficiant d'un traitement par la rifampicine, a aussi bénéficié de la pratique systématique des

cultures, car, ni l'examen direct, ni l'homogénéisation, n'auraient dépisté la rechute.

Notre expérience de l'examen direct est modeste. L'évolution standard, telle qu'elle peut être appréciée par l'examen direct, doit être déterminée sur un plus grand nombre d'examens, un plus grand nombre de malades, en définissant le nombre moyen de bacilles et les déviations admissibles à ce nombre. Quoi qu'il en soit, il nous semble important de constater qu'une simplification des techniques est devenue nécessaire et que l'examen direct peut valablement remplacer les techniques classiques pour apprécier l'efficacité des traitements.

Nous avons vu, par l'analyse de la littérature sur ce sujet, que l'examen direct est considéré équivalent à la culture pour la surveillance bactériologique des traitements antituberculeux et le dépistage des échecs.

Nous voudrions ajouter quelques commentaires sur les deux principales expériences de l'examen direct comme moyen de surveillance, que nous avons rapportées, celle faite à Madras [34] et celle faite à Hong Kong [69], toutes deux sous la direction de FOX et MITCHISON entre autres.

1° Les études ont concerné des populations présentant une résistance initiale élevée aux drogues standard qui constituaient seules la base du traitement.

2° La valeur de l'examen direct a été estimée d'autant plus proche de la valeur de la culture dans l'évaluation de l'efficacité du traitement, que le traitement était plus actif. C'est dire tout l'intérêt qui s'attache à l'examen direct depuis l'utilisation de la rifampicine.

3° Les mêmes auteurs soulignent dès 1966 [34], alors que la rifampicine n'était pas encore utilisée que " dans les pays économiquement favorisés, il est possible de prescrire des régimes thérapeutiques produisant une réponse favorable chez virtuellement 100 % des malades...Dans ces conditions, malgré la pratique courante, il

n'est évidemment pas important de suivre étroitement l'évolution des malades sous traitement, s'il est certain que les drogues prescrites sont réellement prises..." Ainsi, comme CANETTI dès 1962[15], ils insistent sur l'importance primordiale de la prise régulière des drogues

C. LES ANTIBIOGRAMMES

1. Critique des résultats enregistrés à Bligny

La comparaison des résultats de Bligny, du C.E.R.P. en France et de ceux obtenus à l'étranger montre une similitude des conclusions formulées en ce qui concerne la résistance primaire. On peut donc supposer que les résultats de Bligny en ce qui concerne la résistance acquise sont eux aussi représentatifs.

Les résistances primaires

Nous remarquons l'étroite concordance des résultats enregistrés pour la streptomycine et l'isoniazide. La résistance primaire à ces drogues est voisine de 7 % pour la streptomycine et de 4 % pour l'isoniazide. Nous remarquons de même la concordance des résultats concernant l'éthambutol, bien que les conclusions de l'antibiogramme soient parfois mises en défaut par la clinique, à Bligny, comme ailleurs[20].

Il existe une discordance dans l'appréciation de la résistance primaire à l'éthionamide. Contrairement aux constatations du C.E.R.P. en 1964, nous notons que la résistance primaire à l'éthionamide n'est associée à une autre résistance que dans 50 % des cas (1 fois sur 2). Faut-il en déduire que les critères de résistance à cet antibiotique, utilisés à Bligny, sont défaillants ou que le type de résistance à l'éthionamide a évolué ? Nous posons seulement la question.

Notons enfin l'extrême rareté d'une résistance primaire à la rifampicine. Cependant, si modeste soit-elle, cette résistance est notée au C.E.R.P. comme d'ailleurs aux U.S.A.[49]. Ceci modère obligatoirement l'optimisme sans faille que nous donnait cet antibiotique.

Les résistances acquises

Comme CANETTI et collab. [25] l'escomptaient en conclusion de leur étude, nous pouvons déjà montrer une diminution très importante des résistances acquises.

Cette diminution est sensible depuis 1966 pour l'ensemble des malades traités pour une première atteinte ou une rechute. Ceci peut être le résultat d'une meilleure observation de la prise régulière des drogues, puisque le phénomène débute avant l'introduction de la rifampicine dans l'arsenal thérapeutique.

Il semble cependant que l'introduction des nouveaux antituberculeux soit responsable de la baisse brutale enregistrée en 1970 et 1971 des acquisitions de résistance constatée à la streptomycine et à l'isoniazide. La streptomycine est moins employée, une diminution d'acquisition de résistance à cet antibiotique n'est donc pas étonnante. A l'inverse, l'emploi de l'isoniazide est loin d'avoir diminué, or la même diminution peut être notée. Elle peut être mise sur le compte de l'effet hautement bactéricide des traitements modernes et particulièrement de l'association rifampicine - isoniazide.

2. Utilité des antibiogrammes avant traitement

Chez des malades traités pour la première fois, le risque de résistance à deux antibiotiques à la fois, lors d'une chimiothérapie triple initiale par rifampicine + isoniazide + éthambutol, n'existe que pour moins d'1 malade sur 1.000. A la phase d'entretien du traitement, où l'isoniazide est associé au PAS ou à l'éthambutol, le risque d'une résistance à un antibiotique intéresse presqu'exclusivement les malades résistants d'emblée à l'isoniazide, soit 4 malades sur 100.

Ainsi, dans la pratique courante, est-il inutile de rechercher si une souche est résistante à la rifampicine et à l'éthambutol, éventualité rare; mais il reste utile de rechercher si elle est résistante à l'isoniazide, éventualité assez fréquente.

Ainsi, on pratiquera un test de la souche à l'isoniazide, dans l'optique d'un traitement parfaitement efficace à la phase d'entretien.

Si un malade résiste d'emblée à deux des trois antibiotiques, à la phase d'attaque du traitement, il sera facilement et rapidement dépisté par la surveillance de la richesse de l'émission bacillaire à l'examen direct. Ceci imposera, alors seulement, de tester la souche à la rifampicine et à l'éthambutol, ainsi qu'aux autres antituberculeux, pour une modification radicale de la chimiothérapie.

Chez des malades traités pour une rechute, deux situations peuvent se présenter.

Ou bien, la ou les atteintes antérieures n'ont jamais été traitées par la rifampicine et l'éthambutol; on se trouve alors ramené au cas précédent où seul l'isoniazide mérite d'être testé. Il est alors même impératif de le tester. Si, en effet, il peut être efficace quand la résistance primaire est faible, en cas de résistance acquise, aucune réponse ultérieure ne peut être attendue de cet antibiotique, comme le rappelaient CANETTI et collab.[20]. Or la fréquence d'une résistance acquise à l'isoniazide reste encore élevée puisqu'elle intéresse 6 % des malades au cours de leur premier traitement en 1971.

Ou bien, le malade a déjà reçu rifampicine et éthambutol , ou l'un des deux, ces drogues méritent alors d'être testées ainsi que les autres antituberculeux.

C'est dire l'intérêt d'un interrogatoire approfondi du malade.

Chez des malades suspects d'intolérance médicamenteuse , l'un des trois antibiotiques ne pouvant être prescrit, la connaissance de la sensibilité de la souche mérite alors d'être déterminée, afin que les drogues que l'on sera amené à prescrire aient une efficacité connue.

Nous pensons particulièrement aux contr'indications oculaires de l'éthambutol, neurologiques de l'isoniazide, les intolérances hépatiques à la rifampicine cèdant habituellement à une diminution des posologies.

3. Utilité des antibiogrammes en cours de traitement

Nous avons vu la diminution progressive des résistances acquises sous traitement. Nous savons aussi que la surveillance de la richesse de l'émission bacillaire constitue la base d'évaluation de l'efficacité du traitement. L'acquisition d'une résistance est très facilement dépistée par l'examen direct (dans les quinze jours selon JENSEN[54]).

Tous les auteurs s'accordent pour réserver les antibiogrammes aux seuls malades dont l'expectoration reste ou redevient fortement positive. Cette constatation pourra conduire à une modification radicale du traitement sans attendre les résultats de l'antibiogramme qui devraient être attendus pendant au moins deux à trois mois. Mais, on pourra aussi préférer attendre la confirmation de la résistance , qui est de toute façon indispensable et qui indique l'antibiotique (ou les antibiotiques) désormais inefficace.

Rappelons ici, que la résistance primaire est rarement responsable des échecs, dont la prévention réside surtout en une stricte observation des règles de prescription des drogues.

La surveillance de la résistande primaire aux divers antibiotiques, y compris la streptomycine et les drogues nouvelles, peut être très valablement assurée par des études randomisées dans des centres spécialisés, puisque son incidence est faible dans les décisions de la pratique courante.

La technicité éprouvée de ces centres éviterait des interprétations divergentes concernant la sensibilité ou la résistance des souches aux divers antibiotiques. Nous n'avons que très brièvement abordé ce problème.

Il est un autre aspect, non scientifique celui-là, mais tout aussi important en pratique, qui est le coût élevé d'un antibiogramme. Nous avons vu le défaut de liaison entre les établissements, la conséquence en étant la répétition franchement abusive de cet examen si coûteux.

Les traitements modernes permettent de réduire le nombre des drogues qui doivent systématiquement être testées à une seule, l'isoniazide. La connaissance de la sensibilité à cette drogue étant indispensable pour la phase d'entretien, la répétition de ce test à l'admission du malade dans le centre de traitement, si elle ne se justifie pas en principe, se justifie malheureusement dans les faits. Au moins le coût de l'examen en sera-t-il réduit.

x x

x

CONCLUSIONS

1. Notre travail confirme l'efficacité de l'association rifampicine - isoniazide dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

2. Lorsque la chimiothérapie associe la rifampicine, l'isoniazide et l'éthambutol, les risques d'échecs liés à la résistance primaire sont pratiquement nuls. De même, les risques de développement d'une résistance acquise sont extrêmement faibles.

3. La preuve bactériologique de la tuberculose, malgré son importance, n'est pas toujours apportée, ni même suffisamment recherchée pour établir le diagnostic initial de la maladie.

4. Au cours d'un traitement antibiotique associant la rifampicine et l'isoniazide, la négativation des expectorations en culture est rapide et constante, lorsque les antibiotiques sont administrés régulièrement ; la répétition régulière des cultures tout au long du traitement perd donc beaucoup de son intérêt.

5. Nous proposons pour établir le diagnostic de la tuberculose et pour suivre l'évolution bactériologique de la maladie au cours du traitement le programme suivant :

a - pour établir le diagnostic

- examen microscopique (examen direct et après homogénéisation) et mise en culture de 7 échantillons successifs de produits pathologiques.
- identification biochimique de la souche isolée, afin de dépister d'éventuelles mycobactéries atypiques.
- mesure de la sensibilité de la souche isolée à l'isoniazide et seulement à l'isoniazide pour les malades n'ayant jamais été traités antérieurement.

b - <u>pour suivre l'évolution bactériologique sous traitement</u>

- examen microscopique direct, sans homogénéisation préalable, effectué tous les mois et destiné à contrôler la diminution régulière du nombre de bacilles dans les produits pathologiques.

- culture et antibiogramme uniquement :
  - si les examens microscopiques directs sont encore positifs après le troisième mois de traitement.
  - si, au cours des trois premiers mois de traitement, on n'observe pas une diminution régulière du nombre de bacilles dans les produits pathologiques.
  - si, enfin, on assiste à une remontée du nombre de bacilles visibles après ou sans période intermédiaire de négativation.

Dans tous les autres cas, la répétition des cultures, et encore plus des antibiogrammes, est sans intérêt.

x x

x

Tableau nº 1

MALADES SORTIS DU SANATORIUM
ENTRE LE 1º JANVIER 1966 ET LE 31 DECEMBRE 1971

	TOTAL GENERAL	MALADES NON TUBERCULEUX	TUBERCULEUX NON PULMONAIRES	TUBERCULEUX PULMONAIRES			
				TOTAL	Tuberculoses étendues	moyennes	discrètes
966	781	24	41	716 100%	153 21,4%	344 48 %	219 30,6%
967	835	57	54	724 100%	141 19,5%	371 51,2%	212 29,3%
968	908	83	60	765 100%	184 24,1%	381 49,8%	200 26,1%
969	1.109	134	73	902 100%	212 23,5%	450 50 %	240 26,5%
970	1.084	144	76	864 100%	197 22,8%	451 52,2%	216 25 %
971	956	75	104	777 100%	154 19,8%	449 57,8%	174 22,4%
	5.673	517	408	4.748 100%	1.041 22 %	2.446 51,5%	1.261 26,5%

Tableau nº 2

REPARTITION DES 4.748 MALADES TRAITES POUR TUBERCULOSE PULMONAIRE
SELON LES TRANCHES D'AGE ET
SELON QU'IL S'AGIT OU NON D'UN PREMIER TRAITEMENT

Rang du traitement	15 à 20 ans	21 à 40 ans	41 à 60 ans	plus de 60 ans	TOTAL
1º	19	274	199	71	563
nº	0	58	74	21	153
fréquence	2,65 %	46,36 %	38,12 %	12,84 %	100%
1º	13	289	191	81	574
nº	1	56	69	24	150
fréquence	1,93 %	47,65 %	35,91 %	14,50 %	100 %
1º	30	318	181	78	607
nº	2	64	72	20	158
fréquence	4,18 %	49,93 %	33,07 %	12,81 %	100 %
1º	23	380	197	90	690
nº	3	89	93	27	212
fréquence	2,89 %	51,99 %	32,15 %	12,97 %	100 %
1º	26	377	197	93	693
nº	1	61	82	27	171
fréquence	3,13 %	50,69 %	32,29 %	13,89 %	100 %
1º	22	350	171	95	638
nº	0	45	69	25	139
fréquence	2,8 %	50,8 %	30,9 %	15,5 %	100 %
1º	133	1.988	1.136	508	3.765
nº	7	373	459	144	983
total	140	2.361	1.595	652	4.748
fréquence	2,94 %	49,72 %	33,44 %	13,73 %	100 %

Tableau nº 3

RESULTATS GLOBAUX POUR L'ENSEMBLE DES 4.748 MALADES
Confirmation bactériologique en culture de la tuberculose pulmonaire
et connaissance des résultats d'un antibiogramme

	NOMBRE DES MALADES	NOMBRE DES MALADES POUR LESQUELS SONT CONNUS culture positive		antibiogramme		
	N	C+	C+/N	T	T/C+	T/N
66	716	503	70,25 %	449	89,26 %	62,70 %
67	724	517	71,40 %	458	88,58 %	63,25 %
68	765	585	76,47 %	532	90,94 %	69,54 %
69	902	648	71,84 %	561	86,57 %	62,19 %
70	864	656	75,92 %	583	88,87 %	67,47 %
71	777	613	78,89 %	564	92 %	72,58 %
TAL	4.748	3.522	74,17 %	3.147	89,35 %	66,28 %

Tableau nº 4

LA TRANSMISSION DE L'INFORMATION BACTERIOLOGIQUE
DE L'HOPITAL OU DU DISPENSAIRE AU SANATORIUM DE BLIGNY

	1966	1967	1968	1969	1970	1971	Total
ormations complètes	311 43%	379 52%	376 49%	440 49%	407 47%	326 42%	2.239 47%
ormations mplètes	405 57%	345 48%	389 51%	462 51%	457 53%	451 58%	2.509 53%
mbre de lades	716 100%	724 100%	765 100%	902 100%	864 100%	777 100%	4.748 100

Tableau nº 5

NIVEAU D'INFORMATION BACTERIOLOGIQUE REÇU DE L'HOPITAL OU DU DISPENSAIRE POUR LES 4.748 MALADES

Type de renseignements reçus	Nombre de malades	Bactériologie à BLIGNY		
		B K SENSIBLES	B K RESISTANTS	Non testés
INFORMATIONS INCOMPLETES	2.239	896	188 (1.084)	1.155
Aucune information	289	132	42	115
Examen direct positif culture inconnue	731 (1.514)	365 (595)	80 (136)	286 (783)
Examen direct négatif culture inconnue	494	98	14	382
Antibiogramme communiqué mais ininterprétable	45	12	1	32
Culture positive mais antibiogramme inconnu	680 (725)	289 (301)	51 (52)	340 (372)
INFORMATIONS COMPLETES	2.509	935	309 (1.244)	1.265
Culture négative	507	51	13	443
Antibiogramme connu	1.839	743	277	819
Bouche adressée à Bligny	163	141	19	3
TOTAL GENERAL	4.748	1.831	497 (2.328)	2.420

Tableau nº 6

MALADES DONT LES BACILLES ONT PU ETRE TESTES A BLIGNY
SUR LA SOUCHE ISOLEE A L'ADMISSION
Nombre et pourcentage en fonction de la durée du traitement et de l'étendue initiale des lésions

4.748 malades / e la erculose	833 MAlades hospitalisés avant la mise en route du traitement ou dans les 5 premiers jours			1.314 malades hospitalisés entre la 1ère et la 4ème semaine du traitement			2.601 malades hospitalisés après la 4ème semaine du traitement		
	N	T	T/N	N	T	T/N	N	T	T/N
CRETE	229	98	42 %	318	67	21 %	714	79	11 %
n excavée	189	72	38 %	268	50	19 %	567	53	9 %
cavée	40	26	65 %	50	17	34 %	147	26	18 %
ENNE	436	333	76 %	730	477	65 %	1.280	474	37 %
on excavée	168	94	56 %	280	136	49 %	500	111	22 %
xcavée	268	239	89 %	450	341	76 %	780	363	47 %
NDUE	168	161	94 %	266	246	92 %	607	393	64 %
on excavée	15	12	80 %	38	26	68 %	64	35	55 %
cavée	153	149	97 %	228	220	96 %	543	358	66 %
TOTAL	833	592	71 %	1.314	790	60 %	2.601	946	36 %

2.328 / 4.748 = 49 %

Tableau nº7

LES ANTIBIOGRAMMES

Durée d'hospitalisation avant Bligny		Nombre de malades N	Antibiogrammes			
			Extérieur	Bligny	Total n	% n/N
	1966	102	0	80	80	78,43
	1967	117	5	81	86	73,50
	1968	146	10	100	110	75,34
	1969	192	10	124	134	69,79
	1970	168	5	124	129	76,78
	1971	108	6	83	89	82,40
	TOTAL	833	36	592	628	75,40
	1966	103	4	63	67	65,04
	1967	150	11	96	107	71,33
	1968	189	12	131	143	75,66
	1969	272	30	149	179	65,80
	1970	269	40	157	197	73,23
	1971	331	50	194	244	73,70
	TOTAL	1.314	147	790	937	71,30
	1966	511	124	178	302	59,10
	1967	457	95	170	265	57,98
	1968	430	99	180	279	64,88
	1969	438	107	141	248	56,62
	1970	427	116	141	257	60,18
	1971	338	95	136	231	68,30
	TOTAL	2.601	636	946	1.582	60,82
	1966	716	128	321	449	62,70
	1967	724	111	347	458	63,25
	1968	765	121	411	532	69,54
	1969	902	147	414	561	62,19
	1970	864	161	422	583	67,47
	1971	777	151	413	564	72,60
	TOTAL	4.748	819	2.328	3.147	66,28

Tableau nº 8

LES RESISTANCES A UN OU PLUSIEURS DES CINQ ANTIBIOTIQUES
INH - SMY - ETHIO - RFP - ETHAMB-
Nombre et pourcentage de 1966 à 1971

I - LES RESISTANCES PRIMAIRES

lades traités pour	1966	1967	1968	1969	1970	1971	TOTAL
la 1º fois : N	563	574	607	690	693	638	3.76
mbre de souches testées : T	338	349	401	401	462	458	2.40
bre de souches résistantes : RP	42	32	56	30	43	50	25
pourcentage : RP/T	12,4 %	9,2 %	13,9 %	7,5 %	9,3 %	10,9 %	10

II - LES RESISTANCES ACQUISES

ades traités pour la 1º fois							
bre de souches résistantes uises sous traitement : RA	14	7	11	8	4	1	4
rcentage : RA/T	4,1 %	2,0 %	2,7 %	1,9 %	0,8 %	0,2 %	1
ades traités pour la nº fois : N	153	150	158	212	171	139	98
bre de souches testées : T	111	109	131	160	121	106	73
bre de souches résistantes : R	60	54	71	67	45	41	33
rcentage R/T	5 4%	49,5 %	54,2 %	41,9 %	37,2 %	38;7%	45
rcentage R/N	39,2%	36 %	44,9 %	31,6 %	26,3 %	29,4 %	34,

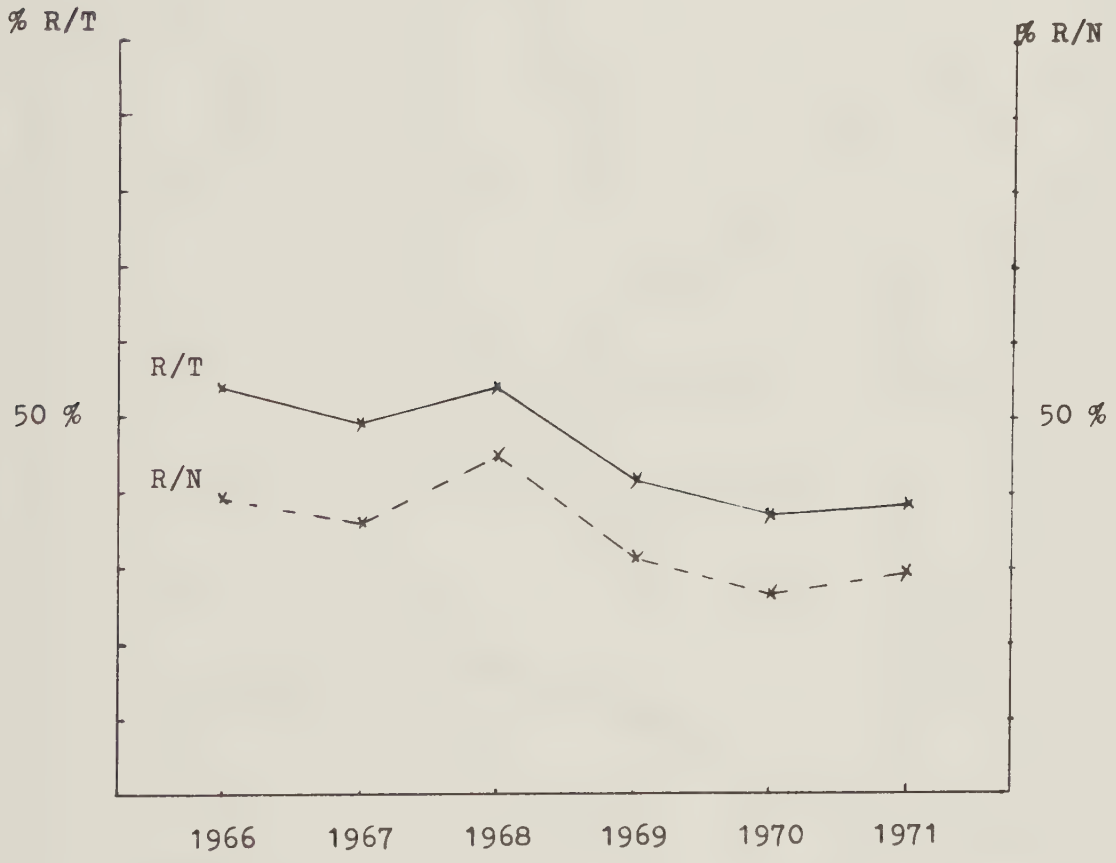
Tableau nº 9

LES RESISTANCES A UN OU PLUSIEURS DES CINQ ANTIBIOTIQUES
Nombre et pourcentage comparés sur les deux groupes d'années
1966/1968 et 1969/1971

	Nombre de malades N	Testés T	Sensibles S	%S/T	Résistants R	%R/T	Résistants primaires RP	% RP/T	Résistants acquis RA	% RA/T
		I - Malades traités pour la 1 ª fois								
/1968	1.744	1.088	926	85,1%	162	14,9%	130	11,9 %	32	2,9 %
/1971	2.021	1.321	1.185	89,7%	136	10,3%	123	9,3 %	13	0,9 %
al	3.765	2.409	2.111	87,6%	298	12,4%	253	10,5 %	45	1,9 %
		II- Malades traités pour la n ª fois								
/1968	461	351	166	47,3%	185	52,7%			185	52,7 %
/1971	522	387	234	60,5%	153	39,5%			153	39,5 %
tal	983	738	400	54,2%	338	45,8%			338	45,8 %
AL ERAL	4.748	3.147	2.511	79,7%	636	20,3%				

Figure nº 1

EVOLUTION DU POURCENTAGE DE MALADES PORTEURS D'UNE RESISTANCE SUPPOSEE ACQUISE PARMI CEUX DEJA TRAITES ANTERIEUREMENT

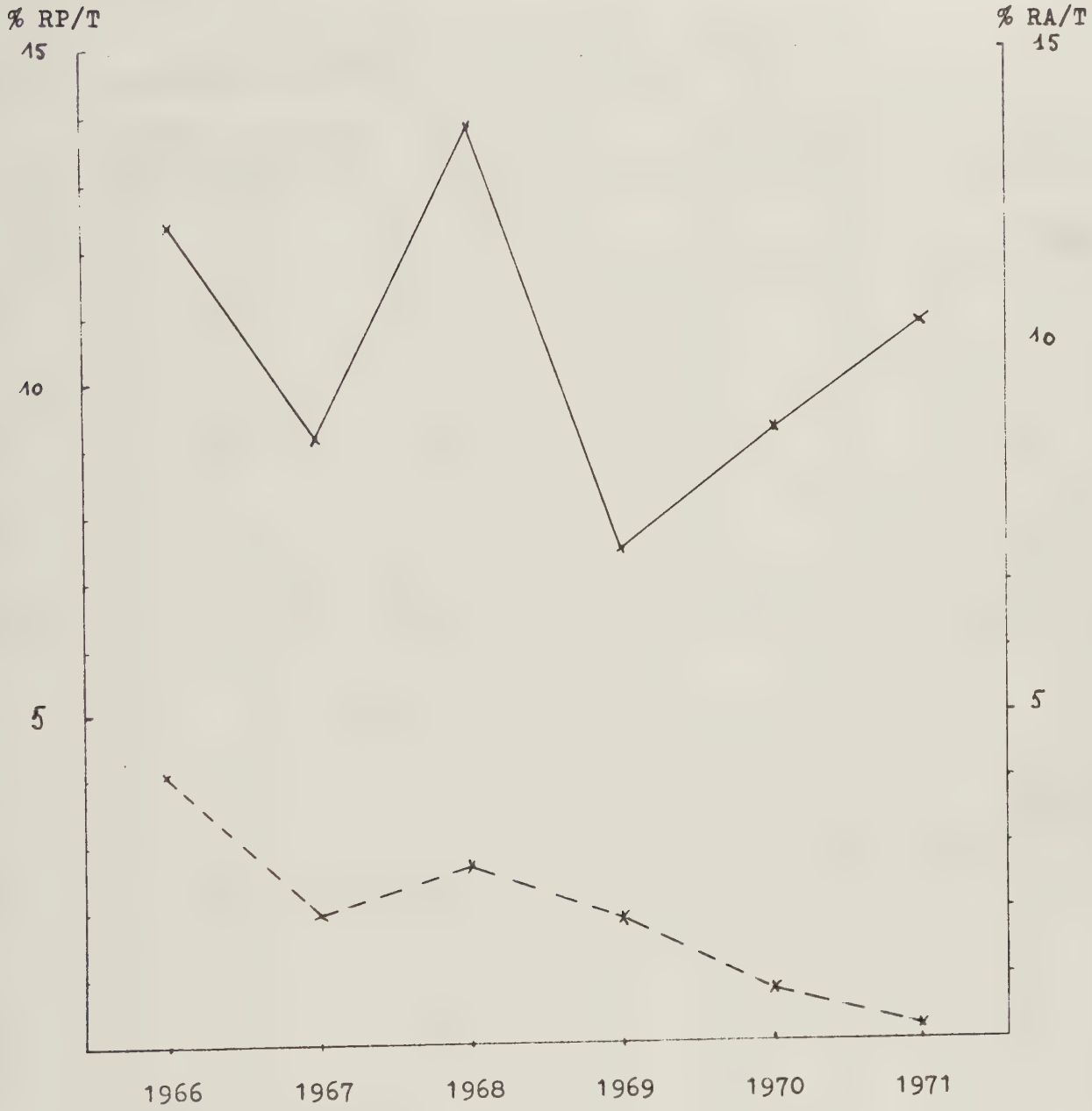


% R/T = pourcentage de malades porteurs d'une résistance acquise, sur l'ensemble de malades pour lesquels un antibiogramme est connu

% R/N = pourcentage de malades porteurs d'une résistance acquise, sur l'ensemdes malades pour lesquels un antibiogramme est connu ou non

Figure nº 2

EVOLUTION DU POURCENTAGE DE MALADES PORTEURS D'UNE RESISTANCE PRIMAIRE OU ACQUISE EN COURS DE TRAITEMENT PARMI LES MALADES TRAITES POUR LA PREMIERE FOIS



% RP/T = pourcentage de malades porteurs d'une résistance primaire, sur l'ensemble des malades testés.

% RA/T = pourcentage de malades porteurs d'une résistance acquise au cours du traitement, sur l'ensemble des malades testés.

Tableau nº 10

NOMBRE DE SOUCHES TESTEES A LA RIFAMPICINE ET A L'ETHAMBUTOL
DEPUIS 1968
PARMI LES SOUCHES DE MALADES TRAITES OU NON POUR LA PREMIERE FOIS

I- MALADES TRAITES POUR LA PREMIERE FOIS

	Nombre de malades traités pour la 1º fois N	Nombre de souches testées T	Nombre de souches testées aussi à la rifampicine T_{RFP}	Nombre de souches testées aussi à l'éthambutol T_{ETHAMB}
1968	607	401	19	36
1969	690	401	169	168
1970	693	462	334	311
1971	638	458	432	423
TOTAL	2.628	1.722	954	938

II- MALADES TRAITES POUR LA Nº FOIS

	N	T	T_{RFP}	T_{ETHAMB}
1968	158	131	25	47
1969	212	160	98	109
1970	171	121	98	95
1971	139	106	100	98
TOTAL	680	518	321	349
TOTAL GENERAL	3.308	2.240	1.275	1.287

Type de résistance constaté chez le même malade	Nombre de malades de 1966 à 1971							Résistance constatée à				
	66	67	68	69	70	71	66 à 71	INH	SM	Ethio	RFP	Ethamb
INH + SMY + Ethio + RFP + Ethamb						1	1	1	1	1	1	1
INH + SMY + Ethio + RFP						1	1	1	1	1	1	
INH + SMY + Ethio + Ethamb				2	1	2	5	5	5	5		5
INH + SMY + Ethio	14	18	25	21	5	4	87	87	87	87		
INH + SMY + RFP				2	1	1	4	4	4		4	
INH + SMY + Ethamb						1	1	1	1			1
INH + Ethio + RFP							1	1		1	1	
INH + SMY	23	19	26	20	11	8	107	107	107			
INH + Ethio	4	1	5	5	2	3	20	20		20		
INH + RFP						1	1	1			1	
INH + Ethamb						1	1	1				1
SMY + Ethio		1		2		1	4		4	4		
INH	23	15	13	14	17	9	91	91				
SMY	9	6	9	4	12	6	46		46			
Ethio	1	1		3			5			5		
RFP			4	2		1	7				7	
Ethamb						1	1					1
SOIT AU TOTAL	74	61	82	75	49	42	383	320	256	124	15	9

Tableau nº 11 - RESISTANCES ACQUISES CONSTATEES SUR 3.147 SOUCHES PROVENANT DE TUBERCULEUX PULMONAIRES TRAITES POUR la 1º ou la nº fois

Type de résistance constaté chez le même malade	Nombre de malades de 1966 à 1971							Résistance primaire constatée à				
	66	67	68	69	70	71	66 à 71	INH	SMY	Ethio	RFP	Ethamb
INH + SMY + Ethio	1	2	6	3	3	5	20	20	20	20		
INH + SMY + Ethamb						1	1	1	1			1
INH + SMY	7	4	11	5	5	9	41	41	41			
INH + Ethio		1	1	1	1	2	6	6		6		
SMY + Ethio	1	1		1	3	3	9		9	9		
INH	13	5	13	4	9	8	52	52				
SMY	14	17	19	11	20	20	101		101			
Ethio	6	2	6	5	2	2	23			23		
RFP												
Ethamb												
Soit AU TOTAL	42	32	56	30	43	50	253	120	172	58	0	1

Tableau nº 12 - RESISTANCES PRIMAIRES CONSTATEES SUR 2.409 SOUCHES PROVENANT DE TUBERCULEUX PULMONAIRES SOUMIS A UN PREMIER TRAITEMENT

Tableau nº 13

EVOLUTION DU POURCENTAGE DE MALADES PORTEURS D'UNE RESISTANCE A L'ISONIAZIDE ET A LA STREPTOMYCINE

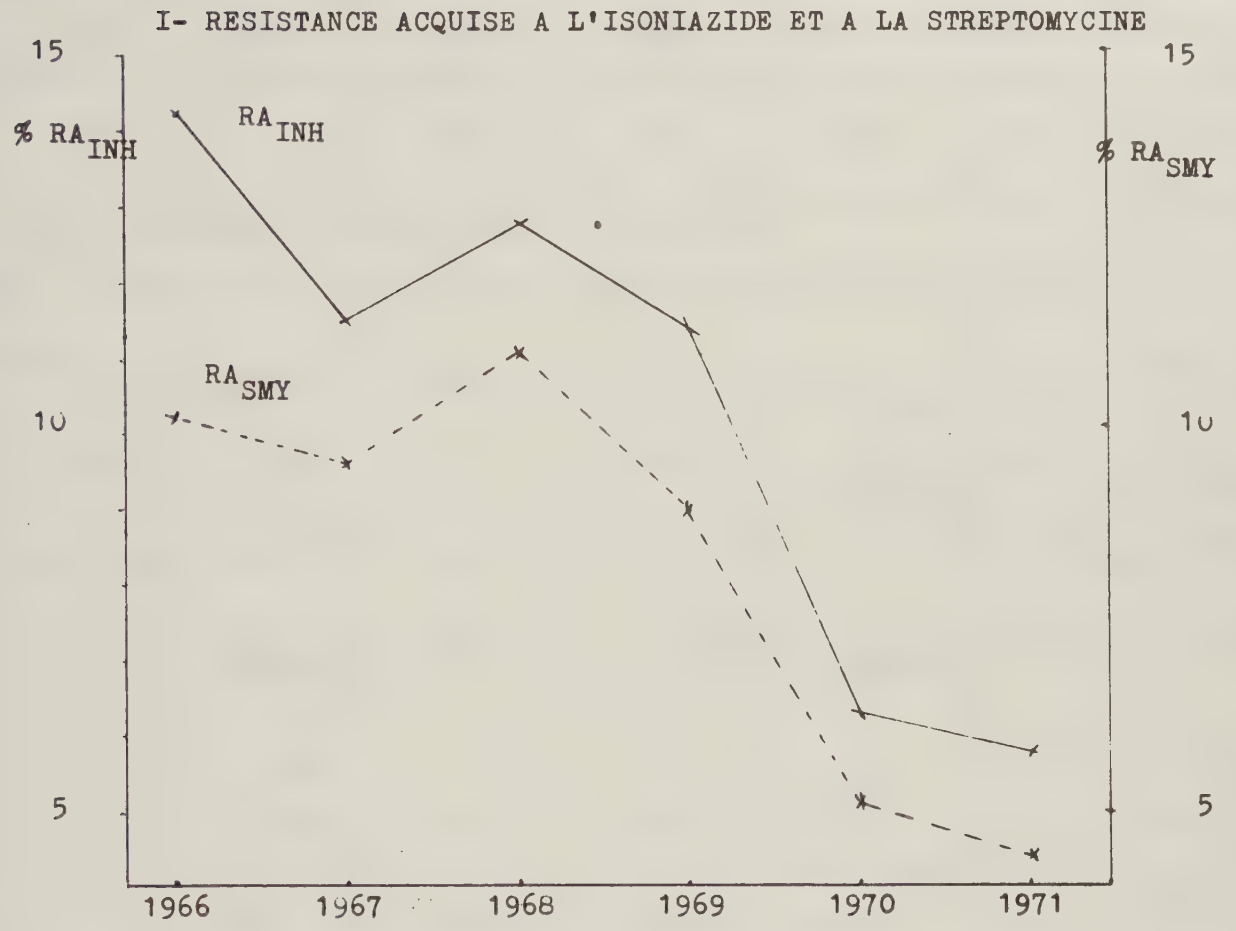
I- RESISTANCES ACQUISES A L'ISONIAZIDE ET A LA STREPTOMYCINE

	1966	1967	1968	1969	1970	1971	TOTA
ombre de malades oumis a un test : T	449	458	538	561	581	564	3.14
ésistance acquise INH : RA_{INH}	64	53	69	64	37	33	32
RA_{INH}	14,2 %	11,5 %	12,8 %	11,4 %	6,3 %	5,8 %	1
ésistance acquise SMY	46	44	60	51	30	25	25
RA_{SMY}	10,2 %	9,6 %	11,1 %	9,0 %	5,1 %	4,4 %	

II- RESISTANCES PRIMAIRES A L'ISONIAZIDE ET A LA STREPTOMYCINE

Nombre de malades traités pour la 1ª fois et soumis à un test : T	338	349	401	401	462	458	2.40
Résistance primaire à INH : RP_{INH}	21	12	31	13	18	25	12
RP_{INH}	6,2 %	3,4 %	7,6 %	3,2 %	3,8 %	5,4 %	
Résistance primaire à SMY : RP_{SMY}	23	24	36	20	31	38	17
RP_{SMY}	6,5 %	6,8 %	8,8 %	5 %	6,7 %	8,2 %	

EVOLUTION DU POURCENTAGE DE MALADES PORTEURS D'UNE RESISTANCE A L'ISONIAZIDE ET A LA STREPTOMYCINE



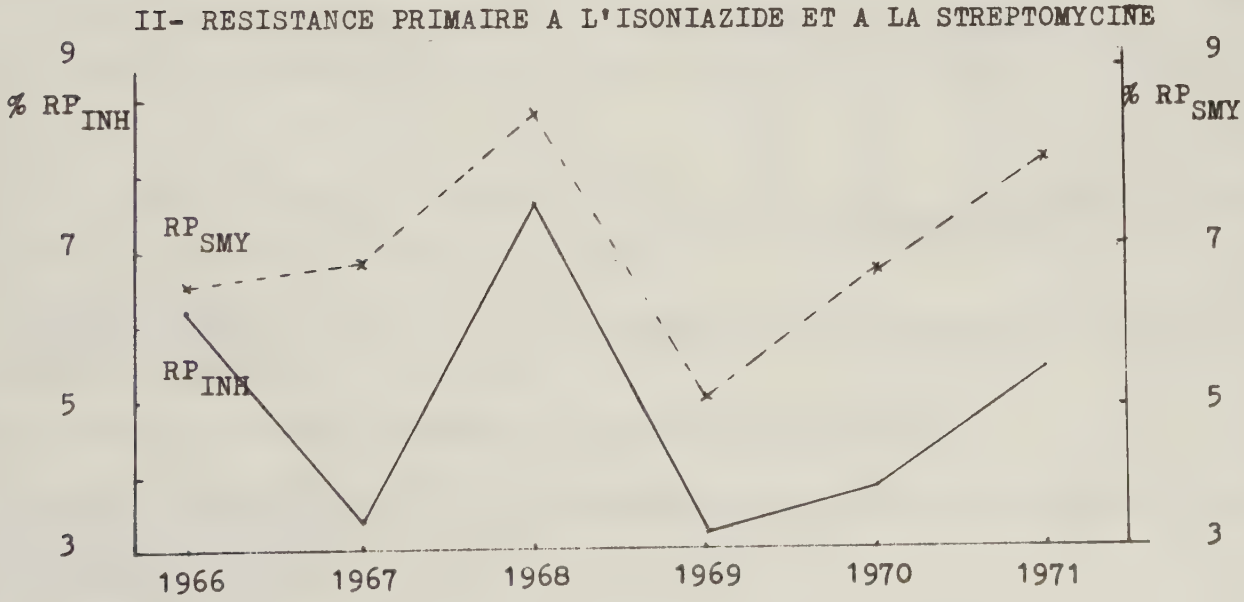


Tableau nº 14

RESULTATS DES EXAMENS BACTERIOLOGIQUES H et C PRATIQUES CHEZ LES 4.748 MALADES TRAITES POUR TUBERCULOSE PULMONAIRE

	1966	1867	1968	1969	1970	1971	TOTAL
ectif des lades	716	724	765	902	864	777	4.748

BACTERIOLOGIE : H = examen microscopique C = culture

d'examen contré							
- C+	676	942	1.267	1.319	1.373	1.276	6.853
					3 968		17,7 %
- C-	343	343	795	1.336	1.593	1.082	5.492
					H.011		14,2 %
- / H+	343/1.019	343/1.285	795/2.062	1.336/2.655	1.593/2.966	1.082/2.358	5.492/12.345
	33,7 %	26,7 %	38,6 %	50,3 %	53,7 %	45,9 %	44,4 %
		33,9%			50,2 %		
H- C+	172	204	182	131	116	109	914
					356		2,4 %
H- C-	3.850	4.186	4.728	4.927	4.157	3.515	25.363
					12 599		65,7 %
C+ / H-	172/4.022	204/4.390	182/4.910	131/5.058	116/4.273	109/3.624	914/26.27
	4,3 %	4,7 %	3,7 %	2,6 %	2,7 %	3 %	3,47 %
		4,1 %			2,7 %		
al de tous H et C	5.041	5.675	6.972	7.713	7.239	5.982	38.622
					20.934		

/ H+ = $\frac{\text{nombre d'examens H+ C-}}{\text{somme des examens H+ C- et H+ C+}}$ représente le pourcentage de fois où une culture est négative lorsque l'examen microscopique est positif

/ H- = $\frac{\text{nombre d'examens H- C+}}{\text{somme des examens H- C+ et H- C-}}$ représente le pourcentage de fois où une culture est positive lorsque l'examen microscopique est négatif

Tableau nº 15

EXAMENS BACTERIOLOGIQUES PRATIQUES AVANT LA MISE EN ROUTE DU TRAITEMENT CHEZ LES 833 MALADES SORTIS DU SANATORIUM DE 1966 A 1971

	Nombre des malades	H+ C+	H+ C-	H- C+	H- C-	TOTAL des H et C	C+ / H-		C- / H+	
6	102	107	11	32	103	253	32/135	23,7 %	11/118	9,3%
7	117	139	5	37	159	340	37/196	18,9 %	5/144	3,5%
8	146	198	19	38	206	461	28/244	15,6 %	19/217	8,8%
6/68	365	444	35	107	468	1.054	107/575	18,6 %	35/479	7,3%
9	192	246	33	36	243	558	36/279	12,9 %	33/279	11,8%
0	168	249	18	40	200	507	40/240	16,7 %	18/267	6,7%
1	108	185	18	32	121	356	32/153	20,9 %	18/203	8,9%
9/71	468	680	69	108	564	1.421	108/672	16,1 %	69/749	9,2%
AL	833	1.124	104	215	1.032	2.475	215/1247	17,2 %	104/1228	8,4%
rcentage		45,4 %	4,2 %	8,7%	41,7%			17,2 %		8,4%

EXAMENS BACTERIOLOGIQUES PRATIQUES EN COURS DE TRAITEMENT

I- Durant les 4 premières semaines de traitement chez 1340 malades sortis du sanatorium de 1969 à 1971, et admis avant la fin de la quatrième semaine du traitement

	Nombre des malades	H+ C+	H+ C-	H- C+	H- C-	TOTAL des H et C	C+ / H-	C- / H+
69	464	357	80	47	517	1.001	8,3 %	18,3 %
70	437	411	55	42	459	967	8,4 %	11,8 %
71	439	422	64	51	454	991	10,1 %	13,2 %
TAL	1.340	1.190	199	140	1.430	2.959	8,9 %	14,3 %
urcentage		40,25%	6,7 %	4,75%	48,3%	100%	8,9 %	14,3 %

II- Après les 4 premères semaines du traitement chez 2.543 malades sortis du sanatorium de 1969 à 1971

69	902	716	1.223	48	4.167	6.154	1,14 %	63 %
70	864	713	1.520	34	3.498	5.765	0,96 %	68 %
71	777	669	1.000	26	2.940	4.635	0,88 %	60 %
TAL	2.543	2.098	3.743	108	10.605	16.554	1 %	64 %
urcentage		12,7%	22,6%	0,65%	64,1%		1 %	64 %

III- Distinction des résultats enregistrés aux 4ème, 8ème et après la 8ème semaines de traitement pour les malades sortis en 1971

rée du aitement emaines)	Nombre des malades			
à 8	777	287	108	27,3 %
rès la 8ème	777	382	892	70 %

Tableau nº 17

NOMBRE DE COLONIES TROUVÉ EN CULTURE POUR LES EXAMENS DU TYPE H- C+
(356 examens de ce type effectués chez les malades sortis en 1969/1971)
SON EVOLUTION EN FONCTION DE LA DUREE DU TRAITEMENT

Durée du traitement (semaines)	Nombre de cultures ayant montré par tube				
	Moins de 1 colonie	1 à 9,9 colonies	10 à 99 colonies	100 colonies et plus	TOTAL des H- C+
avant traitement ou moins d'1 semaine	41	51	16	0	108
1 à 4 semaines	66	63	6	5	140
5 à 6 semaines	19	16	3	1	39
7 à 8 semaines	8	9	1	1	19
à 12 emaines	8	6	3	0	17
lus de 12 emaines	14	2	1	0	17
urée non écisable	6	9	0	1	16
tal	162	156	30	8	356

Semaines de traitement	Observation 69526		Observation 72000		Observation 71730		Observation 71767		Observation 71047	
	optique	culture	optique	culture	optique	culture	optique	culture	optique	culture
0	∞	∞	-	∞	-	∞	-	∞	-	∞
2	1/100	0	10	100	-	-	∞	∞	-	-
4	0	0	10	20	∞	∞	∞	∞	100	∞
6	∞	0	-	-	300	70	∞	∞	200	150
8	0	0	5/100	0	200	11	∞	∞	200	50
10	0	0	3	0	200	23	∞	∞	20	4
12	0	0	0	0	30	2/3	∞	∞	1	0
14	100	1	0	0	20/100	2	100	100	0	0
16	200	∞	0	0	100	100	∞	∞	1	2
18	3	0	-	-	50	100	1	0	3	∞
20	0	0	0	0	5	3	200	100	5/100	10
22	∞	100	-	-	30	45	10/100	9	20	∞
24	∞	1/3	0	0	3	55	0	1/3	0	0
26	∞	∞	-	-	10	100	300	150	20/100	1
30	malade	sorti	0	0	50/100	45	1	1/3	0	0
34			-	-	300	∞	3	0	0	0
38			∞	∞	50	120	0	0	0	0

Tableau nº 18 : OBSERVATION BACTERIOLOGIQUE DES CINQ CAS D'ECHEC CONSTATES DANS LE GROUPE DE 1481 TUBERCULEUX PULMONAIRES EVOLUTIFS TRAITES PAR UNE ASSOCIATION A BASE DE RIFAMPICINE

Tableau nº 19 - POURCENTAGE DE MALADES A CULTURES POSITIVES en fonction de LA DUREE DU TRAITEMENT, LA FORME DE LA TUBERCULOSE ET DU REGIME THERAPEUTIQUE

			Effectif %	Semaines de traitement						
				4	6	8	12	16	20	24
♀ ETENDUES	RFP + INH	1er traitement	100	91,03	71,79	58,97	14,10	3,85	2,56	2,56
		nº traitement	100	84,62	65,38	42,31	19,23	3,85	0	0
	RFP sans INH	1er traitement	100	85,71	78,57	71,43	35,71	21,43	7,14	0
		nº traitement	100	90,00	90,00	80,00	40,00	6,67	3,33	3,33
	TOTAL		100	89,19	75,00	61,48	22,30	6,08	2,70	2,03
♀ MOYENNES	RFP + INH	1er traitement	100	59,57	37,59	23,05	3,19	0,35	0	0
		nº traitement	100	65,31	42,86	32,65	12,24	2,04	0	0
	RFP sans INH	1er traitement	100	60,00	38,33	31,67	8,33	3,33	0	0
		nº traitement	100	62,50	45,83	22,92	14,58	6,25	6,25	4,17
	TOTAL		100	60,59	39,18	25,28	6,15	1,59	0,68	0,46
♀ DISCRETES	RFP + INH	1er traitement	100	12,50	2,78	0				
		nº traitement	100	20,00	0	0				
	RFP sans INH	1er traitement	100	0	0	0				
		nº traitemen	100	0	0	0				
	TOTAL		100	10,58	1,22	0				
	ENSEMBLE		100	59,19	41,24	29,23	8,68	2,32	1,01	0,72

Tableau nº 20

174 produits bronchiques examinés en microscopie en fluorescence. Correspondance pour le même produit entre le nombre de bacilles trouvés sur deux lames : l'une préparée directement, l'autre aprés homogénéisation.

Nombre de bacilles sur lame préparée aprés homogénéisation	Nombre de bacilles sur lame préparée directement											
	∞ à 300	299 à 100	99 à 30	29 à 10	9 à 3	2 et 1	0,99 à 0,30	0,29 à 0,10	0,09 à 0,03	0,02 et 0,01	0	
∞ à 300	2	3	3	3	3	3						17
299 à 100				1	5	4	3	1				14
99 à 30					3	3		2		2		10
29 à 1o					1	1		4	3	1		10
9 à 3							1	4	6	11	1	23
2 et 1						1			3	8	4	16
0,99 à 0,30										4	2	6
0,29 à 0,10									2	6	8	16
0,09 à 0,03									1	3	10	14
0,02 et 0,01										4	13	17
0										1	30	31
	2	3	3	4	12	12	4	11	15	40	68	174 lames préparées aprés homogénéisation
174 lames préparées directement												

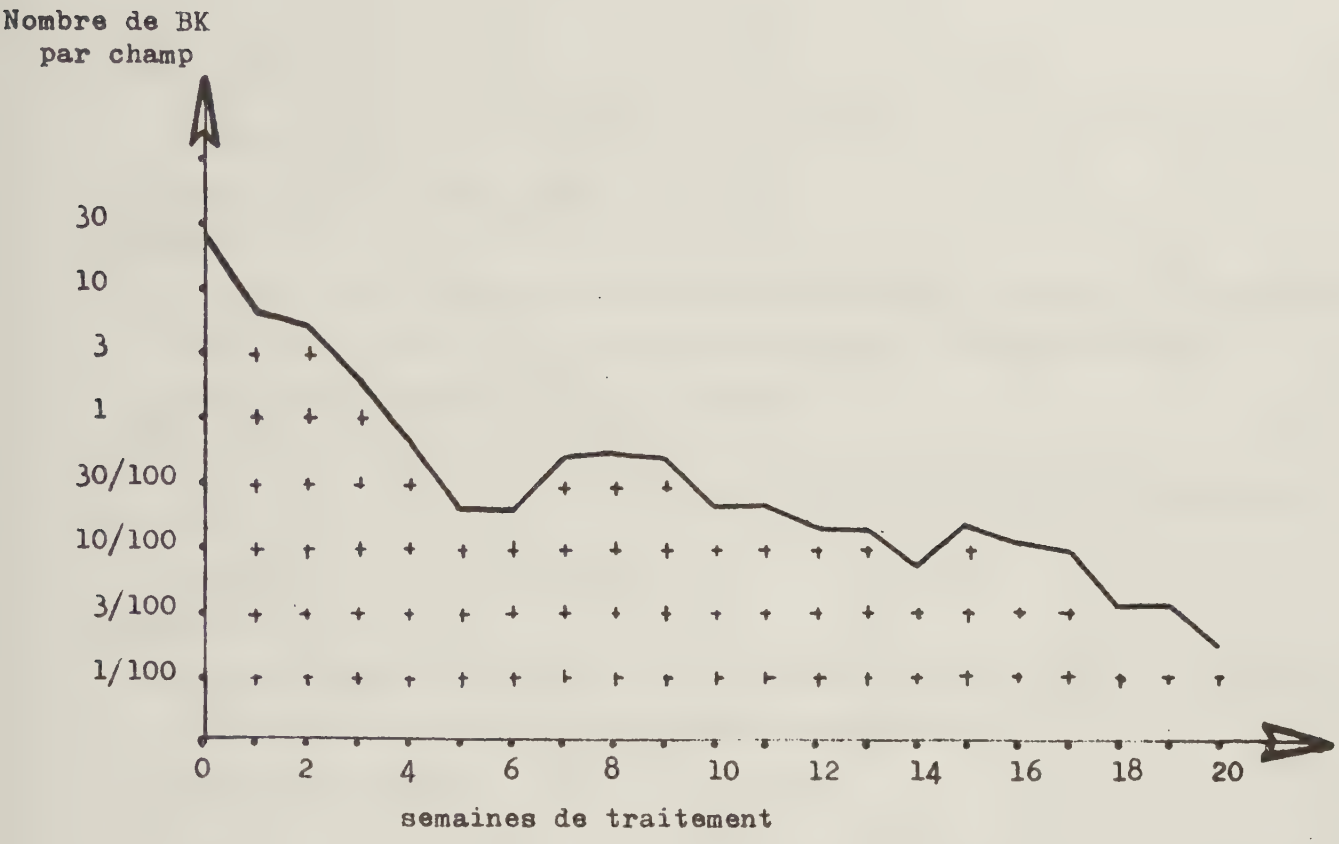


Figure nº 4 Variation suivant la durée du traitement du nombre moyens de bacilles visibles à l'examen en microscopie en fluorescence de produits bronchiques non homogénéisés.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLAN (W.G.L.).-
   L'Etude de Hong Kong sur diverses attitudes vis à vis des tests de sensibilité.
   Bull. U.I.C.T. 1972, XLVII, pp. 3-9

2. AMBERT(P.).-
   Isolement du BK dans les produits pathologiques souillés. L'épuration microbienne résolue par l'homogénéisation à la pepsine soude.
   Ann. Inst. Pasteur. 1952 . 83 pp.805-

3. ANDREWS(R.H.), RADHAKHRISHNA(S.).-
   A Comparison of two methods of sputum collection in the diagnosis of pûlmonary tuberculosis.
   Tubercle . 1959 . 40 pp. 155-162

4. ARMSTRONG(A.R.).-
   The Prevalence in Canada of drug resistant tubercle bacilli in newly discovered untreated patients with tuberculosis.
   Canada Med. Ass. J. 1970 . 94 , pp. 420-

5. AUGIER (J.).-
   Apport de la microscopie en fluorescence dans l'étude et la mise en évidence des bacilles alcoolo-acido resistants.
   Thèse Méd. Paris. 1949

6. BARTMANN(K.), SCHÜTZ (I), VIETINGHOFF-SCHEELI (O.E.v).-
   Die Ausscheidung sichtbarer aber nicht züchrbarer Tuberkulosebalterien während der Chemotherapie der kavernösen Lungen tuberkulose.-
   Praxis der Pneumol. 1964. 18 , pp. 273-287

7. BATTEN(J.).-
   Rifampicin in the treament of experimental tuberculosis in mice: sterilization of tubercle bacilli in tissues.
   Tubercle. 1970 . 51 pp. 95-99

8. BELL(W.J.), BROWN (P.P.).-
   Fluorescence microscopy in the laboratory diagnosis and assessment of pulmonary tuberculosis.
   Centr. Afr. J. Med. 1962. 8. pp.4-

9. BENNEDSEN (J.); LARSEN (S.O.).-
Examination for tubercle bacilli by fluorescence microscopy.
Scand. J. Resp. Dis. 1966. 47. pp. 114-120

10.- BERCEA(O.), BOGDANESCU(V.), MARCIAN(S.).-
A Microscopic method for evaluation of the bacillary output in sputum of tuberculous patients under chimiotherapy.
Scand. J. Resp. Dis. 1969. 50. pp. 89-100.

11. BOBROWITZ (I.D.), ROBINS(D.E.).-
Ethambutol-isoniazid versus PAS-isoniazid in original treatment of pulmonary tuberculosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1967. 96. pp. 428-438

12. BRITISH TUBERCULOSIS ASSOCIATION/ HONG KONG TUBERCULOSIS TREATMENT SERVICES.-
A controlled trial of ethionamide with isoniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis in Hong Kong.
Tubercle . 1964. 45. pp. 299-320

13. BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL.-
Drug resistance in patients with pulmonary tuberculosis presenting at chest clinics in Hong Kong.
Tubercle. 1964. 45. pp. 77-95

14. CANETTI (G.).-
Les bacilles de Koch existant dans les lésions des phtisiques sont-ils morts ou vivants.
Rev. Tuber. 1946. 10. pp. 26-31

15. CANETTI(G.).-
The Eradication of tuberculosis : theoretical problems and practical solutions.
Bull. U.I.C.T. 1962. 2 pp. 605-

16. CANETTI(G.).-
Present aspects of resistance in tuberculosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1965. 92. pp. 687-703

17. CANETTI (G.).-
Importance d'un commission internationale pour l'étude et la définition des critères bactériologiques de résistance aux antibiotiques des bacilles tuberculeux.
Bull. U.I.C.T. 1960.XXX. pp. 48-55

18. CANETTI(G.).-
Quelques imprécisions dans les méthodes couramment employées pour la détermination de l'isoniazido-résistance du bacille tuberculeux.
Bull. U.I.C.T. 1955- XXV- 157-178

19. CANETTI(G.).-
Quelques remarques sur la diversité des critères de résistance actuellement employées.
Bull.U.I.C.T. 1957- XXVII- pp. 222-225

20. CANETTI(G.), FOX(W.), KHOMENKO(A.)...-
Advances in techniques of testing mycobactérial drug sensitivity and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programms.
Bull. O.M.S. 1969. 41. pp. 21-43

21. CANETTI(G.), GROSSET(J.), LE LIRZIN(M.)...-
Etat bactériologique des cavernes détergées : une étude portant sur 192 cas. Déductions cliniques et thérapeutiques.
Rev. Tuberc. 1965 . 29. pp. 916-925

22. CANETTI(G.), GAY(P.), LE LIRZIN(M.).-
Trends the prevalence of primary drug resistance in pulmonary tuberculosis in France from 1962 to 1970 : a national survey.
Tubercle . 1972. 53. pp. 57-82

23. CANETTI(G.), KREIS(B.), THIBIER(R.)...-
Fréquence et caractères de la résistance primaire dans 2.144 cas de tuberculose pulmonaire non encore traitée, provenant de diverses régions de France.
Rev. Tuberc. Pneum.1964. 28. pp. 1115-1157

24. CANETTI(G.), KREIS(B.), THIBIER(R.)...-
Données actuelle sur la résistance primaire dans la tuberculose pulmonaire de l'adulte en France.
Rev. Tuberc. Pneum. 1967. 31. pp. 433-474

25. CANETTI(G.), LE LIRZIN(M.), GAY(P.)...-
La Résistance primaire dans la tuberculose pulmonaire de l'adulte en France Troisième rapport du Centre d'Etudes sur la Résistance Primaire. Années 1966-1970.
Rev. Tuberc. Pneum. 1972. 36. pp. 337-356

CANETTI(G.), RIST(N.), GROSSET(J.).-
Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions.
Rev. Tuberc. Pneum. 1963. 27. pp. 217-273

CHAN(W.), CHIA(M.), LEE(L.K.)...-
Bacteriological measures for the detection of cases of pulmonary tuberculosis.
Bull. O.M.S. 1971. 45. pp. 551-558

Clinical effects of rifampicin for pulmonary tuberculosis patients : comparison of rifampicin-ethambutol-isoniazid and streptomycin-PAS-isoniazid.
Kekkaku . 1971. 46. pp.393-399

CONSTANS(P.), MORIN(Y.), COURY(C.).-
Le Traitement de la tuberculose pulmonaire récente par l'aasociation rifampicine-isoniazide.
Acta tuberc. Belg. 1969-. 60; pp. 545-553

CORPE(R.).-
La Rifampicine dans le primo-traitement de la tuberculose pulmonaire. Un essai thérapeutique contrôlé de l'U.S.P.H.S.
Bull. U.I.C.T. 1972. XLVII. pp. 43-50

CROFTON(J.).-
Tuberculosis undefeated.
British Med. J. 1960. 2. pp. 679-687

CROFTON(J.W.).- The Role of the bacteriology laboratory in a developing country.
Tubercle Suppl. 1968. 49. pp. 99-107

DEGOMMIER(J.).-
Nouvelle technique de coloration des bacilles tuberculeux pour la recherche en fluorescence.
Ann. Inst. Pasteur . 1957. 92. pp. 692-694

DEVADATTA(S.), RADHAKRISHNA(S.), FOX(W.)...-
Comparative value of sputum smear examination and culture examination in assessing the progress of tuberculous patients receiving chemotherapy.
Bull. O.M.S. 1966. 34. pp. 573-587

35. EAST AFRICAN/ BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCILS.-
Controlled clinical trials of short-course regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis.
The Lancet. 1972. 1. 1079

36. EAST AFRICAN/ BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCILS .-
Tubefculosis in Kenya : a national sampling survey of drug resistance and other factors.
Tubercle ; 1968. 49. pp. 136-169

37. Etude internationale sur l'efficacité de la chimiothérapie. (Rapport général préparé par J.R. Bignall et rapport bactériologique préparé par N. Rist.)
Bull. U.I.C.T. 1964. XXXIV. pp. 81-202

38. FASQUELLE(R.).-
Eléments de bactériologie médicale.
Paris, Flammarion, 1967.

38. FODOR(T.), TUSNADY(G.).-
Note on the statistical aspects of the proportion method for determining the drug resistance of tubercle bacilli.
Scand. J. Resp. Dis.1971. 52. pp. 212-216

39. FOX(W.).-
Considérations générales sur le choix et le maniement des régimes thérapeutiques dans la tuberculose pulmonaire.
Bull. U.I.C.T. 1972. XLVII. pp. 51-71

40. FOX(W.).-
The John Barnwell lecture:changing concepts in the chemotherapy of pulmonary tuberculosis.
Amer. Rev. of Resp. Dis. 1968. 97. pp. 767-785

41. FOX(W.).-
Realistic chemotherapeutic policies for tuberculosis in the developing countries.
Brit. Med. J. 1964. 1. pp. 135-142

. GALVEZ-BRANDON(J.), BARTMANN(K.).-
Statistical aspects of the proportion method for determining the drug resistance of tubrecle bacilli.
Scand. J. Resp. Dis. 1969. 50. pp. 1-18

. GERNEZ-RIEUX(C.), TACQUET(A.), TISON(F.)...-
Contribution à l'étude des techniques bactériologiques recommandées pour le dépistage de masse de la tuberculose pulmonaire.
Rev. Tuberc. Pnaumol. 1968. 32. pp. 21-36

. GRUMBACH(F.).-
Experimental in "vivo" studies of new antituberculous drugs : capreomycin, ethambutol, rifampicin.
Tubercle suppl. 1969. 50. pp. 12-21

. GRUMBACH(F.), RIST(N.).-
Activité antituberculeuse expériementale de la rifampicine, dérivé de la rifamycine.
Rev. Tuberc. Pneumol. 1967. 31. pp. 749-762

. GURSEL(A.), ULGENALP (I.), GURDAG (G.)...-
Nos observations sur la résistance, la distribution régionale et les différences inter-laboratoires de la résistance au thioacétazone en Turquie.
Bull. U.I.C.T. 1971. XLVI pp. 32-35

. GYSELEN(A.), SIMON-POUTHIER (F.).-
Clinical results in first treatment and retreatment of advanced pulmonary tuberculosis with rifampicin.
Tubercle . 1969 . 50. pp. 328

. GYSELEN(A.).-
Rifampicin in the retreatment and original treatment of advanced pulmonary tuberculosis.
Bull. U.I.C.T. 1970. XLIII. pp. 60-63

. HETRICK(C.), RAS(R.), TURRI(M.).-
Rifampicin-Ethambutol-BeHandlung resistenter Lungentuberkulosen. Wirksamheit verschiedener Rifampicin-Dosen in Kombination mit Ethambutol.
Deutsch. Med. Wschr. 1970. 95. pp. 1830-1833

49 HOBBY(G.L.), JOHNSON(P.M.), BOYTAR-PAPIRNYIK(V.).-
Primary drug resistance : a continuing study of drug resistance in tuberculosis in a Veteran population within the United States.
Amer. R. Resp. Dis. 1970. 102. pp. 347-355

50. HOLST(E.), MITCHISON(D.A.), RADHAKRISHNA(S.);-
Exam nation of smears for tubercle bacilli by fluorescence microscopy.
Ind. J. Med. Res. 1959. 47. pp. 495-499

51. HORNE(N.W.).-
Drug resistan tuberculosis : a review of the world situation.
Tubercle suppl. 1969. 50. pp. 2-12

52. HOWELLS(G.).-
Primary drug resistance in Australia in 1968.
Tubercle . 1969. 50. pp. 344-349

53. INDIAN COUNCIL OF MEDICAL RESEARCH.-
Prevalence of drug resistance in patients with pulmonary tuberculosis...
Indian J. Med. Res. 1968. 56. pp. 1617

54. JENSEN(K.A.), KIAER(I.).-
Principes d'application pratique concernant l'examen microscopique, la culture, la mesure des résistances et le classement des mycobactéries. D'après les cinq rapports de la commission des méthodes de laboratoire.
Bull. U.I.C.T. 1959. XXIX. 12 pp. 86-101

55. KIM (S.C.).-
Primary drug resistance of tubercle bacilli isolated from previously untreated tuberculosis patients in Korea.
Kekkaku .1971. 46 pp. 165-171

56. KRASNOW (I.), WAYNE(L.G.).-
Sputum digestion. I. The mortality rate of tubercle bacilli in various digestion systems.
Amer. J. Clin. Path. 1966. 45. pp. 352-355

57. KUPER(S.W.A.), MAY(J. R.).-
Detection of acid-fast organisms in tissue sections by fluorescence microscopy.
J. Path. Bact. 1960. 79. pp. 59-68

LANGEROVA(M.), TACQUET (A.).-
Comparaison de diverses méthodes d'homogénéisation et de purification des produits pathologiques en fonction de milieux de culture solides ou liquides.
Bull. O.M.S. 1968. 39. pp. 663-680

LARBAOUI (D.).-
(Communication)
XXI ème Conférence internationale contre la tuberculose. Moscou.1971.

LEES(A.W.), ALLAN(G.W.), SMITH(J.)...-
Rifampicin and isoniazid in previously untreated patients with pulmonary tuberculosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1972. 105. pp. 132-134

LEES(A.W.), ALLAN(G.W.), SMITH(J.)...-
Retreatment of pulmonary tuberculosis with rifampicin end ethambutol.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1972. 105. pp. 129-131

LEES(A.W.), ALLAN(G.W.), SMITH(J.)...-
Isoniazid and ethambutol in previously untreated patients with pulmonary tuberculosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1972. 105. pp. 135-136

LEFFORD(M.J.), MITCHISON(D.A.).-
Comparison of methods for testing the sensibility of mycobacterium tuberculosis to ethionamide.
Tubercle 1966. 47. pp. 250-262

LEPEUPLE(A.), VIVIEN (J.N.), THIBIER(R.).-
Recherches bactériologiques initiales dans un traitement ambulatoire correct.
Rev. Tub. Pneum. 1970. 34. pp. 664-665

MARCHAL (G.).-
Contribution à l'étude des bacilles tuberculeux non viables.
Thèse Méd. Paris. 1971

MARKS (J.).-
Bacteriological aspects of the national register of drug-resistant tuberculosis in its first two years.
Mon. Bull. Ministr. Hlth. 1965. 24. 2

MEISSNER (G.).-
Rifampicin in chronic polyresistant cases of pulmonary tuberculosis.
A. Tuberc. Belg. 1969. 60 pp. 482-486

68. MITCHISON (D.A.).-
Chemotherapy of tuberculosis : a bacteriologist's viewpoint.
Brit. Med. J. 1965. 1 . pp. 1333-1341

69. MITCHISON(D.A.).-
Les implications de l'étude de Hong Kong sur diverses attitudes vis à vis des tests de sensibilité.
Bull. U.I.C.T. 1972. XLVII. pp.10-16

70. MILLER(A.B.), TALL(R.), FOX(W.)...-
Primary drug resistance in pulmonary tuberculosis in Great Britain: second national survey.
Tubercle 1966. 47. pp. 92-108

71. MUROHASHI(T.), YOSHIDA(K.).-
A Method for the estimation of the number of colonies recoverable from sputum based on the number of tubercle bacilli detected on smears. I, II. III.
Ac. Tuberc. Scand. 1958. 59. pp. 173. 198

72. NEWMAN(R.), DOSTER(B.), MURRAY(F.J.).-
Rifampicin in initial treatment of pulmonary tuberculosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1971. 103. pp. 461- 476

73. NITTI(V.).-
Rifampicin in the treatment of pulmonary tuberculosis.
Bull. U.I.C.T. 1970. XLIII. pp.57-59

74. NITTI (V.).-
Gli aspetti epidemiologici della resistenza micobatteria ; il problema della resistenza primitiva.
Atti del XVIII Congresso Italiano de Tisiologia; 1966. 2. pp. 210-

75. NITTI(V.), DELLIVENERI(F.), MARRA(A.).-
Rifampicin in association with isoniazid, streptomycin and ethambutol respectively in the association of pulmonary tuberculosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1971. 103. pp. 329- 337

76. PARROT(R.), AUGIER(J.),-DESHAIS(B.)...-
La microscopie en fluorescence du bacille tuberculeux. I. Sensibilité de la méthode.
Rev. Tub. Pneumol. 1970. 34. pp. 865-884

7. AUGIER(J.), PARROT(R.), LE ROY (A.)...-
La microscopie en fluorescence du bacille tuberculeux. II. Spécificité de la méthode.
Rev. Tuberc. Pneumol. 1970. 34. pp. 865-884

8. PARROT(R.), AUGIER(J.), AUROY (C.)...-
Evolution bactériologique constatée chez 406 tuberculeux pulmonaires traités par des associations diverses comprenant ou non la rifampicine ou l'isoniazide.
Rev. Tuberc. Pneumol. 1970. 34. pp. 709-712

9. PARROT(R.), MARCHAL(G.), DESHAIS(B/)...-
Les bacilles tuberculeux non cultivables vus en microscopie en fluorescence. Etude statistique portant sur l'ensemble de 35.613 fluoroscopies-cultures...
Rev. Tuberc. Pneumol. 1971. 35. pp. 197-210.

0. PYLE(M.M.), PFUETZE(K.H.), PEARLMAN(M.D.)...-
A four-year clinical investigation of ethambutol in initial and retreatment cases of tuberculosis. Efficacy, toxicity and bacterial resistance.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1966. 93. pp. 428 - 441

1. RALEIGH(J.W.).-
Rifampicin in treatment of advanced pulmonary tuberculosis...
Amer. Rev. Resp.Dis. 1972. 107 pp. 397-409

2. RAO (K.P.) et NAGPAUL (D.R.).-
Diagnostic bactériologique de la tuberculose pulmonaire. Examen microscopique du crachat.
Bull. U.I.C.T. 1970. XLIV. pp.72-84

3. RIST (N.), CROFTON (J.).-
La résistance du bacille tuberculeux aux médicaments dans les hôpitaux et les sanatoriums...
Bull. U.I.C.T. 1960. XXX. pp. 2-47

4. SELKON (J.B.), MITCHISON (D.A.).-
Atypical mycobacteria and drug resistant tubercle bacilli isolated during a survey of untreated patients with pulmonary tuberculosis.
Tubercle. 1959. 40. pp. 141-154

5. Signification (La) clinique des mesures de résistance bactérienne...-
Symposium. Paris. 1957.
Bull. U.I.C.T. 1957. XXVII. pp. 212-301

86. SOMNER (A.R.), SELKON (J.B.), WALTON (M.)...-
Drug resistant pulmonary tuberculosis treated with ethambutol and rifampicin in North East England.
Tubercle. 1971. 52. pp.266-275

87. SPENDLOVE (G.A.), CUMMINGS (M.M.), PATNODE (R.A.).-
Demonstration of tubercle bacilli in sputum smears ; selection of choice particle compared with various sodium hydroxide concentration technique.
Publ. Health. Rep. 1949. 64. pp. 574-581

88. SUNAHARA (S.).-
A Study of ethambutol as a supplement to standard triple drug regimen.
Bull. U.I.C.T. 1970. XLIII. pp.316-321

89. Symposium Rifadine. Raris. 1969.-
Tuberculose pulmonaire.
Rev. Tub. Pneumol. 1969. 33 bis . 368 p.

90. THOMAS (H.E.), LUNTZ (G.R.W.N.), FORBES (D.E.P.)...-
100 % sputum conversion in newly diagnosed pulmonary tuberculosis.
Lancet. 1960. 2. pp. 1185-1186

91. TISON(F.), DEVULBER (B.), ROOS(P.)...-
La décontamination des produits pathologiques en vue de la culture des mycobactéries. Etude comparative des méthodes actuelles.
Ann. Inst. Pasteur . 1967. 112. pp. 372-378

92. TUBERCULOSIS RESEARCH COMMITTEE, Japan.-
Primary drug resistance to the major antituberculosis drugs in Japan.-
Tubercle. 1970. 51. pp. 152-171

93. UNITED STATES PUBLIC HEALTH SERVICE.-
Cooperative investigation prevalence of drug resistance in previously in previously untreated patients.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1964. 89. pp. 327-336

x x

x

UNIVERSITE DE PARIS V RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

ANNEE 1973 N°

VU
et PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR
DE L'ACADÉMIE DE PARIS

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Eliane BALUT épouse BEFEKADU

née le 23/01/1939

à ARGENTEUIL

Présentée et soutenue publiquement le 19

LES EXAMENS BACTERIOLOGIQUES EN TUBERCULOSE PULMONAIRE

Analyse critique à propos de 4.748 observations faites au Centre Médico-chirurgical de BLIGNY

Président : M. B. KREIS , Professeur